

NITROGEN-CONTAINING CONDENSED RING COMPOUND, ITS PRODUCTION AND AGENT

Publication number: JP11152275 (A)

Publication date: 1999-06-08

Inventor(s): KAJINO MASAHIRO, MORIMOTO SHINJI, INABA ATSUHIRO, NAGAYA HIDEAKI +

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

- International: A61K31/505; A61K31/517; A61P11/00; A61P17/00; A61P27/02; A61P27/14; A61P27/16; A61P37/08; A61P43/00; C07D239/96; C07D471/04; C07D487/04; C07D495/04; A61K31/505; A61K31/517; A61P11/00; A61P17/00; A61P27/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D239/00; C07D471/00; C07D487/00; C07D495/00; (IPC1-7): A61K31/505; C07D239/96; C07D471/04; C07D487/04; C07D495/04

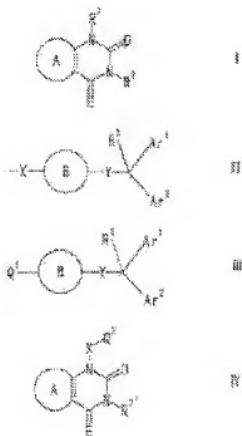
- European:

Application number: JP19980257761 19980911

Priority number(s): JP19980257761 19980911; JP19970250960 19970916

Abstract of JP 11152275 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful as a preventing and therapeutic agent for an allergic disease, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, allergic conjunctivitis, urticaria, etc. SOLUTION: This compound is represented by formula I ring A is a (substituted) cyclic hydrocarbon or a (substituted) nitrogen-containing heterocycle; D and E are each O or S; either one of R<1> and R<2> is a group of formula II [Ar<1> and Ar<2> are each a (substituted) aromatic or the like; ring B is a (substituted) nitrogen-containing heterocycle; X and Y are a direct bond, O, S(O)p (p is 0 to 2) or the like; R<3> is H, a (substituted)hydroxy or the like] and the other is H, cyano or the like, e.g. 2,4-dioxo-1-[3-(4-diphenylmethoxy-1-piperidinyl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline. The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound (salt) of formula III (Q<1> is a leaving group) with a compound (salt) of formula IV (Q<2> is a reactive group; R<2> is H, cyano or the like).



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

特開平11-152275

(43)公開日 平成11年(1999)6月8日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 07 D 239/96		C 07 D 239/96
A 61 K 31/505	A B F	A 61 K 31/505
	A B L	A B L
	A B M	A B M
	A C D	A C D

審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全118頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平10-257761	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成10年(1998)9月11日	(72)発明者	梶野 正博 大阪府豊中市曾根東町1丁目10番24-205号
(31)優先権主張番号	特願平9-250960	(72)発明者	森本 真二 大阪府大阪市淀川区十三本町3丁目4番24-402号
(32)優先日	平9(1997)9月16日	(72)発明者	福葉 敏宏 京都府長岡京市緑が丘20番13-205号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(72)発明者	長屋 秀明 大阪府豊中市曾根西町3丁目12番18号
		(74)代理人	弁理士 前田奈 忠夫(外1名)

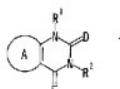
(54)【発明の名称】 合成素結合環化合物、その製造法および剤

(57)【要約】

【課題】 優れた抗喘息作用、抗アレルギー作用を有するキナゾリン誘導体、その製造法及びその医療組成物を提供する。

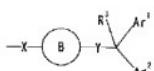
【解決手段】 式

【化1】



〔式中、A環は置換基を有していてもよい同素環又は置換基を有していてもよい含窒素複素環を、D及びEはO又はSを、R¹及びR²はいずれか一方が式

【化2】



(式中、Ar¹及びAr²は置換基を有していてもよい芳

香族基を、Ar³とAr⁴は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい複合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を、X及びYは結合手、O、S(O)p(pは0~2の整数)、NR⁴(R⁴はH又は低級アルキル基)又は置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していくてもよい2個の直鎖状低級炭化水素基を、R³はH、置換基を有していてもよいヒドロキシ基又はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す)で表される基を示し、他方が水素原子、シラノ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩。

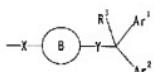
【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、A環は置換基を有していてもよい環状炭化水素または置換基を有していてもよい含素環式環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なるて酸素原子または硫黄原子を示し、R¹およびR²はいずれか一方が式【化2】〕



〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含素環式環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なるて結合手、酸素原子、S (O) p (pは0ないし2の整数を示す)、NR³ (R³は水素原子または低級アルキル基を示す)または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし2個を介していてもよい2種の直鎖状環状炭化水素基を示し、R³は水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基またはエスチル化されていてもよいカルボキシ基を示す。〕で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】A環が (i) ハロゲン原子、(ii) C₁₋₆アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはスルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミドを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノーまたはスルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミドを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(viii) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₂₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはスルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミドを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノーC₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルボマイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルカルボマイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルボマイル、(v) C₆₋₁₀アリールカルボマイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキヨキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキヨキシ、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはスルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミドを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(viii) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₂₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはスルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミドを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノー-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルボマイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルカルボマイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルボマイル、(v) C₆₋₁₀アリールカルボマイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキヨキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキヨキシ、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に

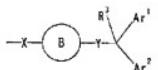
キューカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい、(x) アルキルペースルホン原子、および塩素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のペテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ総合環基から選ばれる置換基を有していてもよい、(xi) C_{1-6} アルコキシ基、(xii) ヒドロキシ基、(xiii) アミノ基、(xiv) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xvi) 5ないし6員環状アミノ基、(xvii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(xviii) カルボギル基、(xix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xx) カルバモイル基、(xxi) C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxiii) C_{5-10} アリールカルバモイル基、(xxiv) スルホ基、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキルレジオキシ、(c) ニトロ、(d) アシノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-5} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-5} アルキニル、(h) C_{3-5} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) $J-C_{1-6}$ アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキルカルボニル、(q) カルボギル、(r) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(u) C_{5-10} アリールカルバモイル、(v) C_{5-10} アリールカルボニル、(w) C_{5-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラカルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ee) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ff) C_{5-10} アリールチオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラカルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アリール基、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキルジオキシ、(c) ニトロ、

カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-5} アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノーカー C_{1-6} アルキルカルバモイル、(u) ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ee) ジー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルまたは(ii) カルボキシル $-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、(xxviii) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-8} アルキレンオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{8-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、(j) ヒドロキシ、(k) カルボキシル、(l) C_{1-6} アルキルカルボニル、(m) アミノ、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルカルボニルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(n) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキリオ、(o) ヒドロキシ、(p) アミノ、(q) モノー C_{1-6} アルキルアミノ、(r) ジー C_{1-6} アルキルアミノ、(s) 5ないし6員環状アミノ、(t) C_{1-6} アルキルカルボニル、(u) カルボキシル、(o) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノー C_{1-6} アルキルカルバモイル、(r) ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル、(s) C_{6-10} アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C_{1-6} アルキルスルホニル、(v) C_{6-10} アリール、(w) C_{6-10} アリールオキシ、(x) C_{7-16} アラルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(aa) ジー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(bb) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(cc) C_{7-16} アラルキル、(dd) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルまたは(ii) カルボキシル $-C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxix) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むまたは6員の複素環基、(xxxii) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、(xxxiii) C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxxiv) ヒドロキシ $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xxxv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxxvi) C_{6-14} アリールスルホニアミド、(xxxvii) C_{1-6} アルキルスルホニアミド、(xxxviii) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxix) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(xxxx) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxxxi) C_{6-14} アリールスルホニアミド、(xxxxii) C_{1-6} アルキルスルホニアミド、(xxxxiii) カルボキシ $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxiv) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxxxvi) ヒドロキシ $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxvii) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有しててもよい、(1) 3ないし10員の環状炭化水素または

(xxxxviii) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(e) C_{8-6} シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノ、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキリオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノー C_{1-6} アルキルアミノ、(k) ジー C_{1-6} アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C_{1-6} アルキルカルボニル、(n) カルボキシル、(o) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノー C_{1-6} アルキルカルバモイル、(r) ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル、(s) C_{6-10} アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C_{1-6} アルキルスルホニル、(v) C_{6-10} アリール、(w) C_{6-10} アリールオキシ、(x) C_{7-16} アラルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(aa) ジー C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(bb) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(cc) C_{7-16} アラルキル、(dd) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルまたは(ii) カルボキシル $-C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxix) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むまたは6員の複素環基、(xxxii) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、(xxxiii) C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxxiv) ヒドロキシ $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xxxv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxxvi) C_{6-14} アリールスルホニアミド、(xxxvii) C_{1-6} アルキルスルホニアミド、(xxxviii) カルボキシ $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(xxxix) C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(xxxx) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxxxi) C_{6-14} アリール $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有しててもよい、(1) 3ないし10員の環状炭化水素または

(2) 1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13個の含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なる酸素原子または硫黄原子を示し、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化3】

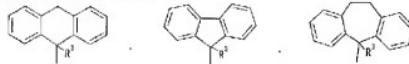


[式中、R²が(1)水素原子、(2)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₈アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、C₁₋₈アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₈アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₈アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₈アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₈アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10個の複数環基またはそのペング縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₈アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、C₁₋₈アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₈アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₈アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₈アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₈アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10個の複数環基またはそのペング縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10個の複数環基またはそのペング縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(viii)C₈₋₁₈シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノを有している。

またはジ- C_{1-9} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-9} アルキル-カルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい。C- C_{1-6} アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10員の複素環基またはそのペンソニン基から選ばれる置換基を有していてもよい。C- C_{1-6} アルキルニキル基、(viii) C- C_{1-6} シクロアルキル基。(ix) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C- C_{1-6} アルコキシ、C- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、C- C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい。C- C_{1-6} アルキルチオ基、(x) ハログン化されていてもよいC- C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C- C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルボニル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルボニル基、(xxii) C- C_{1-6} アリール-カルバモイル基、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C- C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C- C_{6-10} アリール基、(xxvi) C- C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C- C_{7-15} アラルキロオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基および(xxii) C- C_{6-10} アリール-チオカルバモイルおよび(xxiii) C- C_{7-15} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい。C- C_{1-6} 基または環状水素基を有するカルボキシル基を示し、A¹およびA²がそれぞれ(i) ハログン原子、(ii) C- C_{1-9} アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) アシノ基、(v) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C- C_{1-6} アルコキシ、C- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、C- C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい。C- C_{1-6} アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10員の複素環基またはそのペンソニン基から選ばれる置換基を有していてもよい。

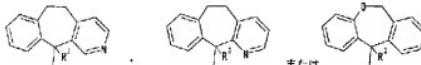
ルボキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、 C_{1-6} -アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} -アルキルースルホニアミド、および從素原子以外に豊素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} -アルケニル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、 C_{1-6} -アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルアミノを有していてもよい C_{2-6} -アルケニル基、(viii) C_{3-6} シクロアルキル基、(ix) ハログен原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、 C_{1-6} -アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ- C_{1-6} -アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} -アルコキシ基、(x) ハログン化されてもよい C_{1-6} -アルキルオキシ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} -アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} -アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} -アルキルカルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} -アルキルカルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} -アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} -アリールカルバモイル基、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} -アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} -アリール基、(xxvi) C_{6-10} -アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-10} -アラカルヨキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) オカカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} -アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} -アルキル-チオカルバモイル基および(xxii) C_{6-10} -アリール-チオカルバモイルおよび(xxiii) C_{7-10} -アラカル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、(1) C_{6-14} -アリール基、(2) 豊素原子以外に豊素原子、硫黄原子および豊素原子から選ばれる1種

または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むしないし8員の芳香族複素環基または(3)該らないし8員の芳香族複素環基とC₆-11芳香族環状化水素との結合複素環基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に、上



記Ar¹およびAr²で示される芳香族基の置換基と同様の置換基を有していてもよい、式

【化4】



または

[式中、R³は前記と同意義を示す]で表される結合環基を形成してもよく、B環が(1)ハログン原子、(1-i)C₁-5アルキレンジオキシ基、(ii)ニトロ基、(i-v)シアノ基、(v)ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁-6アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁-6アルキルアミノまたはスルホニアミド、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノを有していてもよいC₁-6アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁-6アルキル基、(vi)ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノ、モノまたはジーC₁-6アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノを有していてもよいC₁-6アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂-6アルケニル基、(vii)ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6アルコキシカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノ、モノまたはジーC₁-6アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノを有していてもよいC₁-6アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂-6アルケニル基、(viii)C₈-6シクロアルキル基、(ix)ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁-6アルコキシ、

C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノ、モノまたはジーC₁-6アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁-6アルキルアミノを有していてもよいC₁-6アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁-6アルコキシ基、(x)ハログン化されていてもよいC₁-6アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノーC₁-6アルキルアミノ基、(xiv)ジーC₁-6アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁-6アルキルカルボニル基、(xvii)カルボキシ基、(xviii)C₁-6アルコキシカルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノーC₁-6アルキルカルバモイル基、(xxi)ジーC₁-6アルキルカルバモイル基、(xxii)C₆-10アリールカルバモイル、(xxiii)スルホ基、(xxiv)C₁-6アルキルスルホニル基、(xxv)C₆-10アリール基、(xxvi)C₆-10アリールオキシ基、(xxvii)C₇-15アラルキヨキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノーC₁-6アルキルチオカルバモイル基、(xxxi)ジーC₁-6アルキルチオカルバモイル基および(xxiii)C₆-10アリールチオカルバモイルおよび(xxiii)C₇-15アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含窒素複素環を示し、XおよびYが同一または異なって

(1)結合手、(2)酸素原子、(3)S(O)p(pは0ないし2の整数を示す)、(4)NR⁴(R⁴は水素原子またはC₁-6アルキル基を示す)、または(5)(i)ハログン原子、(ii)C₁-3アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁-6アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルケニル基、(vii) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii) C₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₂₋₆アルキニル基、(x) ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv) 5しないし6員環状アミノ基、(xv) C₁₋₆アルキルーカルボニル基、(xvi) カルボキシル基、(xvii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xviii) カルボマイル基、(xx) モノ-C₁₋₆アルキルーカルボマイル基、(xxi) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C₁₋₆アルキル

スルホニル基、(xxv) C₆₋₁₀アリール基、(xxvi) C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii) C₇₋₁₆アルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ-C₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基、(xxxi) ジ-C₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基および(xxiii) C₆₋₁₀アリールーオカルバモイルおよび(xxviii) C₇₋₁₆アルキル基からなる群から選ばれる置換基を有置いてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を炭水素鎖中に含んでいてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルキレン基またはC₂₋₆アルキレン基を示すで表される基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、または(3)(i) ハログン原子、(ii) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₂₋₆アルケニル基、(viii) (a) ハログン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハログン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハログン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロア

シーカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₆₋₁₀アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) テオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルーキャカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルーキャカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールーキャカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基、(xxvii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキル(h) C₆₋₁₀シクロアルキル、(1) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのペングシ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルーカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₆₋₁₀アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) テオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルーキャカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルーキャカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールーキャカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₆₋₁₀アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) テオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキルーキャカルバモイル基、(xxxii) ジーC₁₋₆アルキルーキャカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₀アリールーキャカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、(i) ヒドロキシ、(j) アミノ、(l) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキルーカルボニル、(n) カルボキシル、(o) C₁₋₆アル

ル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらない10員の複素環基またはそのペングシ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルーカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₆₋₁₀アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) テオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルーキャカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルーキャカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールーキャカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₆₋₁₀アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) テオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキルーキャカルバモイル基、(xxxii) ジーC₁₋₆アルキルーキャカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₀アリールーキャカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、(i) ヒドロキシ、(j) アミノ、(l) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキルーカルボニル、(n) カルボキシル、(o) C₁₋₆アル

(p) カルバモイル、(q) モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(r) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(s) C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C₁₋₆アルキルスルホニル、(v) C₆₋₁₀アリール、(w) C₆₋₁₀アリールオキシ、(x) C₇₋₁₀アルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(aa) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(bb) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(cc) C₇₋₁₀アラキル、(dd) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ee) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxxvi) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むまたは6員の複素環基、(xxxvii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xxxviii) C₁₋₆アルキコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxxix) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxxx) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、(xxxxi) C₆₋₁₀アリールスルホニアミド、(xxxxii) C₁₋₆アルキルスルホニアミド、(xxxxiii) カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxiv) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxv) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxvi) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、および(xxxxvii) ヒドロキシまたは(および) C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₁₀鎖状または環状炭素原子を示す]を示す請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Xが結合手またはC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Yが結合手、酸素原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、アルキレン鎖中に酸素原子を含んでいてもよいC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 B環が式

【化5】



[式中、Zは窒素原子またはメチン基を示し、Z¹およびZ²はそれぞれ同一または異なって、ヒドロキシ基、オキソ基またはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい直鎖状C₁₋₆アルキレン基を示す。]で表される環である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 B環が

【化6】

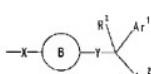


である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R¹が水素原子またはヒドロキシ基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 R¹およびR²のいずれか一方が式

【化7】

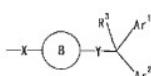


(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいC₂₋₆シクロアルキル基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項11】 DおよびEが共に酸素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項12】 A環が(i) ハロゲン原子、(ii) ニトロ基、(iii) カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(iv) C₁₋₆アルコキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) アミノ基、(vii) モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ基、(viii) カルボキシル基、(ix) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(x) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むまたは6員の複素環基、(xi) C₁₋₆アルキルスルホニアミド、(xii) カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiii) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiv) C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基および(xv) ヒドロキシまたは(および) C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニルーカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化8】



(式中、A r¹およびA r²はフェニル基を、B環は

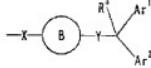
【化9】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは結合手または酸素原子を、R²は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)カルボキシル基、(iii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iv)うないし6員の含窒素複素環基、(v)C₇₋₁₅アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アリルコシカルボニル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi)C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-アミノーメチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および(x)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₈₋₇シクロアルキル基、(5)C₆₋₁₄アリール基、または(6)C₁₋₆アルコキシ、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項13】A環が(i)ハロゲン原子または(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化10】



(式中、Ar¹はおよびAr²はフェニル基を、B環は

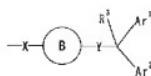
【化11】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R²は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₈₋₇シクロアルキル基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項14】A環がハロゲン原子を有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化12】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

【化13】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R²は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す請求項1記載の化合物。

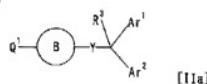
【請求項15】2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩。

【請求項16】2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩。

【請求項17】2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩。

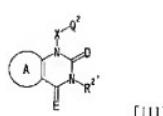
【請求項18】式

【化14】



(式中、Q¹は脱離基を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式

【化15】

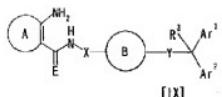


【(15)】

(式中、Q²は反応性基を示し、R¹は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項19】式

【化16】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と $Q^{\circ}-CO-Q^{\dagger}$ (Q° より Q^{\dagger} はそれぞれ脱離基を示す) を反応させ閉環反応に供することを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項20】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬成形。

【請求項21】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる抗ヒスタミンおよび/または好酸球化学遊走抑制剤。

【請求項22】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる抗アレルギー剤。

【請求項23】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる喘息、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、荨麻疹またはアトピー性皮膚炎の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

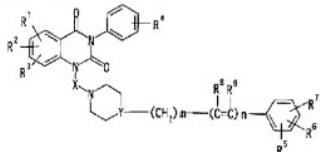
【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、好酸球化学遊走抑制作用などを有し、アレルギー性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息（例えば、気管支喘息など）、アレルギー性結膜炎、荨麻疹（例えば、慢性荨麻疹など）などの予防・治療剤として有用な新規含窒素縮合環化合物（好ましくは、キナゾリン誘導体）、その製造法および剤などに関する。

【0002】

【従来の技術】今日、多種類の疾病に対する薬剤として、含窒素縮合環（例えば、キナゾリンなど）骨格を有する化合物の合成が数多く行われており、例えば、

(1) 特開昭57-206665号には、式

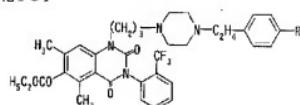
【化17】



〔式中、R¹ 及び R² は低級アルキル基、R³ は直鎖状もしくは分枝状のアルキシカルボニル基を意味し、そして R¹、R² 及び R³ はキナゾリン核の5位、6位及び7位あるいは6位、7位及び8位に結合しており、R⁴ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基、X はアルキル側鎖を有してもよいアルキ

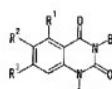
レン基、Y は窒素原子又は原子團 CH、R⁵、R⁶ 及び R⁷ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルキシ基、R⁸ 及び R⁹ はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、そして m は 0～3、n は 0 又は 1 の整数を示す〕で表される化合物またはその塩が、血管拡張剤、血流改善剤、血圧降下剤または抗動脈硬化剤として有用であること、(2) 特開昭60-152417号には、式

【化18】



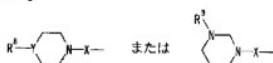
〔式中、R は水素原子もしくは弗羅原子示す。〕で表される化合物またはその塩が、抗ガン効果強化剤として有用であること、(3) E P-A-040793号には、式

【化19】



〔式中、R¹ 及び R² はアルキル基、R³ はアルコキシカルボニル基、B はアルキル基または少なくとも一つのハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、O—CH₂—O、CF₃ または NO₂ で置換されていてもよいフェニル基、A は水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、NO₂ または低級アルコキシで置換されていてもよいベンジル基、ビリジルメチル、アルキル、アルコキシ、ベンジル、テトラメチレン、アルキルで置換されていてもよいベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘptaメチレン、メチレンで置換されたアミノアルキル基、ビペリジンまたはピロリジンで置換された低級アルキル基、R⁴R⁵N—CO—X、R⁶R⁷N—X—O—CO—X、

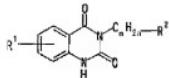
【化20】



(X および X' は低級アルキレン基、R⁴ は水素原子またはアルキル基、R⁵ は水素原子、アルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ベンジル基、ビペリジノーモルボリノ、1-ビペラジニル、4-(低級)アシル-1-ビペラジニル、カルバモイル基がアルキルまたはフェニルで置換されていてもよい4-カルバモイル-1-ビペ

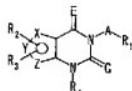
ラジニルーアルキル基または NR^1R^2 でビペリジノまたは4-アルキルビペラジノ、 R^1 はアルキル基、 R^2 はアルキル基、ベンジル基、ビペリジノ基-アルキル、モルホリノー-アルキルを示す)を示す。)で表される化合物またはその塩が、抗動脈硬化剤として有用であること、(4)米国特許第3,274,194号には、式

【化21】



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基、 n は0ないし6の整数、 R^2 はジ-低級アルキルアミノまたは複素環基示す。)で表される化合物またはその塩が、抗炎症、鎮静剤などとして有用であること、また(5)特開平1-213284号には、式

【化22】



(式中、X、Y及びZのいずれか1つは硫黄原子を示し、他は炭素原子を示し、E及びGは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^1 は置換されたビペリジノ基又は置換された1-ビペラジニル基(該置換基としては、アラキル基、アラキルオキシ基、アラルキカルボニル基、芳香族アミン基又はアラキリデン基を示す。)を示し、 R^2 および R^3 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はハロゲン原子を示し、 R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はアシル基を示し、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示す。)で表される化合物またはその塩が、抗ヒスタミン作用、抗セトロニン作用、抗アレルギー作用及び抗喘息作用を有することが明示されている。一方、抗アレルギー作用または抗ヒスタミン作用を有する化合物としては、例えばデルフェナジン〔ザ、メルク、インデックス(The Merck Index)、12版、9307〕やエバスチン〔ザ、メルク、インデックス(The Merck Index)、12版、3534〕などがあげられ、それらは臨床において用いられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤などと比べて、作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいく新規化合物の開発が望まれている。

【0004】

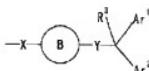
【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々観察研究を行った結果、含窒素複合環(好ましくはキナゾリン)骨格上の2つの窒素原子のいずれか一方にビペリジンやビペラジンなどの含窒素複素環を含むスペーサーを介して2個の置換基が結合するところに化学構造上の大いな特徴を持つ、式

【化23】



(式中、A環は置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なるて酸素原子または硫黄原子を示し、 R^1 および R^2 はいずれか一方が式

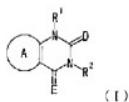
【化24】



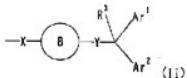
(式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 Ar^1 と Ar^2 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい複合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、S(O)p(pは0ないし2の整数を示す)、 NR^1 (R^1 は水素原子または低級アルキル基を示す)または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していてもよい価の直鎖状低級炭化水素基を示し、 R^2 は水素原子、置換基を有していてもよいドロキシ基またはエスチル化されていてもよいカルボキシ基を示す。)で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される新規な含窒素複合環化合物(好ましくはキナゾリン誘導体)またはその塩を初めて合成し、これらの化合物が、その特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、好酸球化学遊走抑制作用(特に抗ヒスタミン作用と好酸球化学遊走抑制作用を併有する)および優れた持続性、安全性を示し、更には脳への移行性も極めて低いことから、これらの薬理作用に基づいてアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹などの予防、治療剤として有利に用いられることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、〔1〕式

【化25】



[式中、A環は置換基を有していてもよい環状炭化水素または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示し、R¹およびR²はいずれか一方が式【化26】



(式中、A¹⁻¹およびA¹⁻²はそれぞれ置換基を有していないてもよい芳香族基を示し、A¹⁻¹とA¹⁻²は隣接する炭素原子と共に置換基を有しているてもよい縮合環基を形成してもよい、B環は置換基を有しているてもよい含ヒドロキシ複素環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なるて結合手、酸素原子、S(=O)₂p(=pは0ないし2の整数を示す)、NR⁴(R⁴は水素原子または低級アルキル基を示す)または置換基を有しているてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介しているてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示し、R³は水素原子、置換基を有しているともよいヒドロキシ基またはエスチル化されているてもよいカルボキシル基を示す、)で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基または置換基を有しているともよい炭化水素基を示す、)で表される化合物またはその塩、[0006] (2) A環が(i)ハログン原子、(ii)C₁₋₅アルキレンジオキシ基、(iii)二トロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、スルホニアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有しているてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員の複素環基またはそのペンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有しているともよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員の

複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルケニル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10個の複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキル基、(viii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₃アルキレンオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキニル、(h) C₃₋₅シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10個の複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) ノモーC₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基、(v) C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₆₋₁₀アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アルカルオキシ、(bb) オキソ、(cc) テオカルバモイル、(dd) モノーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) モノーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アルカル基、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有しててもよいC₁₋₆

アルキルースルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xi i) アミノ基、(xi ii) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(xi) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル基、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C₁₋₆アルキルスルホニル基、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミド、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₀アラカルキオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₀アラカルキ、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₀アラカルキ基、(xx vii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、(k) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキソ、(l) ヒドロキシ、(m) アミノ、(n) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₀アラカルキオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₀アラカルキ、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₀アラカルキ基、(xx vii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、(k) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキソ、(l) ヒドロキシ、(m) アミノ、(n) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-

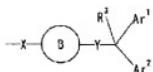
(u) 5ないし6員環状アミノ、(v) ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(x) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルアミド、(y) モノ-C₁₋₆アルキルアミド、(z) C₁₋₆アルキルカルボニルアミド、(aa) モノ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミド、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₀アラカルキ、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₀アラカルキ基、(xx vii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、(k) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキソ、(l) ヒドロキシ、(m) アミノ、(n) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-

(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₅₋₁₀アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₀アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₅₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₀アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基、(xviii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₂₋₅シクロアルキル、(1) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むうなない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノー-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むうなない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルボモイル、(t) モノーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₀アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) オカルバモイル、(dd) モノー-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₅₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₀アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₀アラルキルオキシ基、(xix) オキソ基、(xx) オカルバモイル基、(xxx) モノー-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、(xxxii) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、(xxxiii) C₅₋₁₀アリールチオカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル

基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(e) C₈₋₉シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むうなない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノー-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキルカルボニル、(n) カルボキシル、(o) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノー-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(r) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(s) C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C₁₋₆アルキルスルホニル、(v) C₆₋₁₀アリールオキシ、(x) C₇₋₁₀アラルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノー-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(aa) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(bb) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(cc) C₇₋₁₀アラルキルチオカルバモイル、(dd) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ee) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxxvi) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むまたは6員の複素環基、(xviii) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xxxviii) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニル基、(xxxix) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxxx) C₁₋₆アルコキシカルボニルカルバモイル基、(xxxxi) C₆₋₁₀アリールスルホニアミド、(xxxxii) C₁₋₆アルキルスルホニアミド、(xxxxiii) カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxiv) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxv) C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxvi) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、および(xxxxvii) ヒドロキシまたは(および) C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、(1) 3ないし10員の環状炭化水素または(2) 1個の窒素原子を含み、さらにに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ば

れる1ないし3個のペテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含空素複素環を示し、DおよびEはそれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示し、R¹およびR²のいずれか一方が式

[K27]

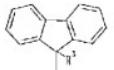
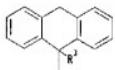


[式中、R³が(1)水素原子、(2)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₈アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハログン原子、ヒドロキシカルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10目の複数環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシカルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10目の複数環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシカルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10目の複数環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(viii)C₂₋₆シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシカルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルキースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸

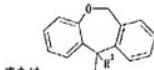
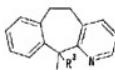
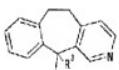
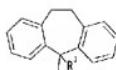
素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆-アルコキシ基、(x) ハロゲン化ドキシ基、(xi) アミノ基、(xii) モノ-C₁₋₆-アルキルアミノ基、(xiv) ジ-C₁₋₆-アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C₁₋₆-アルキルカルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C₁₋₆-アルキルカルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ-C₁₋₆-アルキルカルバモイル基、(xxi) ジ-C₁₋₆-アルキルカルバモイル基、(xxii) スルホ基、(xxiv) C₁₋₆-アルキルスルホニル基、(xxv) C₆₋₁₀アリール基、(xxvi) C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ-C₁₋₆-アルキルチオカルバモイル基、(xxxi) ジ-C₁₋₆-アルキルチオカルバモイル基および(xxxi) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイルおよび(xxiii) C₁₋₆アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₁₀鎖状または環状炭化水素基を有していてもよいヒドロキシ基、(3) カルボキシル基、または(4) カルボポリシルの素原子の代わりに、(i) ハロゲン原子、(ii) C₁₋₃-アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) アシア基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシカルボニル、C₁₋₆-アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルカルボニル、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆-アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆-アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル、C₁₋₆-アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆-アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆-アルキル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシカルボニル、C₁₋₆-アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モ

ノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むならない10員の複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(viii) C_{3-6} シクロアルキル基、(ix) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むならない10員の複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハログン化されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキカルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリールカルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{8-10} アリール基、(xxvi) C_{8-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基および(xxiii) C_{6-10} アリールチオカルバモイルおよび(xxviii) C_{7-16} アルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} ジメチル基または環状炭水化合物を有するカルボキシル基を示し、 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ(i) ハログン原子、(ii) C_{1-6} アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むならない10員の複素環基またはそのベンゾ環合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、モノー

族複素環基とC₆₋₁₁芳香族環状炭化水素との結合複素環基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に、上記Ar¹およびAr²で示される芳香族基の置換基と同様



の置換基を有していてもよい、式
【化28】



または

〔式中、R²は前記と同意義を示す〕で表される結合環基を形成してもよく、B環が(1)ハロゲン原子、(1-i)C₁₋₅アルキレンジオキシ基、(ii)ニトロ基、(i-v)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(viii)C₃₋₆シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ結合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノーC₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv)ジーC₁₋₆アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁₋₆アルキルカルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノーC₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxi)ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii)スルホ基、(xxiv)C₁₋₆アルキルスルホニル基、(xxv)C₆₋₁₀アリール基、(xxvi)C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii)C₇₋₁₆アラルキヨキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、(xxxi)ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基および(xxiii)C₆₋₁₀アリールチオカルバモイルおよび(xxiii)C₇₋₁₆アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含窒素複素環を示し、XおよびYが同一または異なって

(1)結合手、(2)酸素原子、(3)S(O)p(pは0ないし2の整数を示す)、(4)NR⁴(R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)、または(5)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルケニル基、(vii) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii) C₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₂₋₆アルキニル基、(x) ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv) 5ないし6員環状アミノ基、(xv) C₁₋₆アルキルーカルボニル基、(xvi) カルボキシル基、(xvii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xviii) カルボマイル基、(xx) モノ-C₁₋₆アルキルーカルボマイル基、(xxi) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C₁₋₆アルキル

スルホニル基、(xxv) C₆₋₁₀アリール基、(xxvi) C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii) C₇₋₁₆アルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ-C₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基、(xxxi) ジ-C₁₋₆アルキルーチオカルバモイルおよび(xxiii) C₆₋₁₀アリールーチオカルバモイルおよび(xxviii) C₇₋₁₆アルキル基からなる群から選ばれる置換基を有置いてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を炭水素鎖中に含んでいてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルキレン基またはC₂₋₆アルキレン基を示すで表される基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、または(3)(i) ハログン原子、(ii) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むらないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有置いてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₂₋₆アルケニル基、(viii) (a) ハログン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハログン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハログン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロア

(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシン、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員環状基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシン、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノーC₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリーリル、(z) C₆₋₁₀アリオールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシン、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₆₋₁₀アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルを置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、(xxx) (aa) ハロゲン原子、(b) C₁₋₆アルケンジオキシン、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシン、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルースルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むしない10員環状基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシン、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノーC₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシン

シーカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₈₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキロオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールーキュオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基、(xxvii) (a) ハログン原子、(b) C₁₋₆アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハログン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のハテロ原子を含むしない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルーカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキロオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールーキュオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキロオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル基、(xxxii) ジーC₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₁アリールーキュオカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハログン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルオキシ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキルーカルボニル、

ロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルスルホニアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のハテロ原子を含むしない10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルオキチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルーカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、(u) ジーC₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリールーカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキロオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル、(ee) ジーC₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールーキュオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキロオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル基、(xxxii) ジーC₁₋₆アルキルーキュオカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₁アリールーキュオカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハログン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルボニル、アミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、スルホニアミド、モノまたはジーC₁₋₆アルキルアミノを有置いてもよいC₁₋₆アルキルオキチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジーC₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキルーカルボニル、

(n) カルボキシル、(o) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(r) ジー- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(s) C_{6-10} アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C_{1-6} アルキルスルホニル、(v) C_{6-10} アリール、(w) C_{6-10} アリールオキシ、(x) C_{7-16} アラルキロキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(aa) ジー- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(bb) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(cc) C_{7-16} アラルキル、(dd) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ee) カルボキシル- C_{1-6} アルキル基を有していてもよいアミンカルボニル、(xxxvi) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxxviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxxix) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxxx) C_{1-6} アルコキシカルボニルカルバモイル基、(xxxxi) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxxxii) C_{1-6} アルキルスルホニアミド、(xxxxiii) カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxiv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxv) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxxvi) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、および(xxxxvii) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルキルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-16} 鎖状または環状炭化水素基を示す]を示す第〔1〕項記載の化合物。

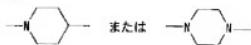
【0007】〔3〕A環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいビラジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である第〔1〕項記載の化合物、〔4〕Ar¹およびAr²がそれ置換基を有していてもよいフェニル基である第〔1〕項記載の化合物、〔5〕Xが結合または C_{1-6} アルキレン基である第〔1〕項記載の化合物、〔6〕Yが結合手、酸素原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、アルキレン鎖中に酸素原子を含んでいてもよい C_{1-6} アルキレン基である第〔1〕項記載の化合物、〔7〕B環が式

【化29】



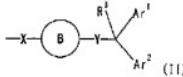
(式中、Zは窒素原子またはメチレン基を示し、Z'および

Z'はそれぞれ同一または異なって、ヒドロキシ基、オキソ基または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい直鎖状 C_{1-6} アルキレン基を示す]で表される環である第〔1〕項記載の化合物、〔8〕B環が
【化30】



である第〔1〕項記載の化合物、〔9〕R³が水素原子またはヒドロキシ基である第〔1〕項記載の化合物、〔10〕R¹およびR²のいずれか一方が式

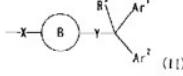
【化31】



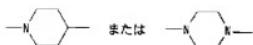
(式中、各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物、〔11〕DおよびEが共に酸素原子である第〔1〕項記載の化合物、

【0008】〔12〕A環が(i) ハログン原子、(ii) ニトロ基、(iii) カルボキシルまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(iv) C_{1-6} アルコキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) アミノ基、(vii) モノまたはジー- C_{1-6} アルキルアミノ基、(viii) カルボキシル基、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(x) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニアミド、(xii) カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiii) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、(xiv) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基および(xv) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルキルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化32】



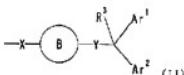
(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は
【化33】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは結合手または酸素原子を、R²は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハログン原子、(ii)カルボキシル基、(iii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iv)5ないし6員の含窒素複素環基、(v)C₇₋₁₅アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi)C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-アミノメチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシまたはカルバモイルを有していてもよいから選ばれる置換基を有していてもよいカルボキシル基、(x)シアノ基またはC₁₋₆アルキル基、(1)カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₆₋₇シクロアルキル基、(5)C₆₋₁₄アリール基、または(6)C₁₋₆アルコキシ、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物、

【0009】〔13〕A環が(i)ハログン原子または(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化34】



(式中、Ar¹はおよびAr²はフェニル基を、B環は

【化35】

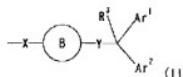


を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R²は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハログン原子、(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₆₋₇シクロアルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物。

【0010】〔14〕A環がハログン原子を有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹お

よりR²のいずれか一方が式

【化36】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

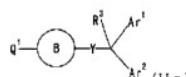
【化37】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R²は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物、〔15〕2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸またはその塩、〔16〕2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸またはその塩、〔17〕2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸またはその塩、

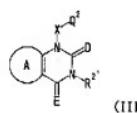
【0011】〔18〕式

【化38】



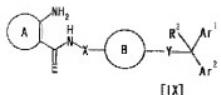
(式中、Q¹は脱離基を示し、その他の各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す、)で表される化合物またはその塩と式

【化39】



(式中、Q¹は反応性基を示し、R²は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す、)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする第〔1〕項記載の化合物の製造法、〔19〕式

【化40】

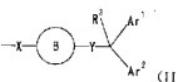


〔式中、各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と Q^3-CO-Q^4 (Q^3 および Q^4 はそれぞれ脱離基を示す) を反応させ閉環反応に供することを特徴とする第〔1〕項記載の化合物の製造法。

〔0012〕〔20〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、〔21〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる抗ヒスタミンおよび/または好酸球化学遊走抑制剤、〔22〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる抗アレルギー剤、および〔23〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる喘息、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、荨麻疹またはアトピー性皮膚炎の予防・治療剤を提供する。さらに、化合物(Ⅰ) またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物(Ⅰ) またはその塩は水和物、無水和物のどちらであってもよい。

〔0013〕上記式(Ⅰ) 中、R¹ および R² はいずれか一方が式

【化4】



(式中、Ar¹ および Ar² はそれぞれ置換基を有していてよい芳香族基を示し、Ar¹ と Ar² は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてよい環総合環基を形成していてもよい、B 環は置換基を有していてよい含窒素複素環を示し、X および Y はそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、S (O) p (p は 0 ないし 2 の整数を示す)、NR⁴ (R⁴ は水素原子または低級アルキル基を示す) または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子 1 ないし 3 個を介していくてもよい 2 価の直鎖状級炭化水素基を示し、R³ は水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基またはエステル化されていてよいカルボキシル基を示す。) で表される基を示す。他方は水素原子または置換基を有していてよい炭化水素基を示す。

〔0014〕上記式(II) 中、Ar¹ および Ar² は「置換基を有していてよい芳香族基」を示し、Ar¹ と Ar² は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい複合環基を形成していてよい。Ar¹ および Ar² で表される「置換基を有していてよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば、

單環式、縮合多環式または環集合芳香族炭化水素基、より具体的にはフェニル、ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-イソデニル、2-アンスリル、1-アントリル、2-アントリル、3-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基など(好ましくは、フェニル、ビフェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルなど、特に好ましくはフェニルなど)の6ないし14目の單環式、縮合多環式または環集合芳香族炭化水素基など、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択する好ましくは1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例えは、1ないし4個、好ましくは1ないし3個)を含む單環(好ましくは5ないし8員)またはその縮合芳香族複素環式、より具体的には、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、チアントレン、フラン、イソイドリジン、キサントレン、フェノキサザイン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ビラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリジン、インドール、イソイドール、1H-イソイダゾール、アリジン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナグリジン、シンノリジン、カルバゾール、 β -カルボリジン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアゾーン、イソオキサゾール、フラン、フェノキサジンまたはイソクロマンなどの芳香族複素環(好ましくは、ピリジン、チオフェンまたはフランなど、より好ましくはピリジンなど)、あるいはこれらの環(好ましくは、前記した單環の複素環)が1個あるいは複数個(好ましくは1または2個、さらには好ましくは1個)の芳香環(例えは、上記した芳香族炭化水素基など、好ましくはベンゼン環等)と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などがあげられる。Ar¹ および Ar² で表される「置換基を有していてよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば、フェニルなどが好ましい。

〔0015〕Ar¹ および Ar² で表される「置換基を有していてよい芳香族基」の「置換基」としては、例えは、(i) ハログン原子(例えは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) 低級アルキレンジオキシ基(例えは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) 置換されていてもよい低級アルキ基(例えは、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)、(vi) 置換されていてもよい低級アルケニル基など)。

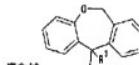
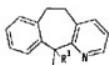
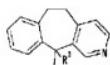
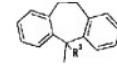
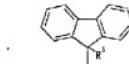
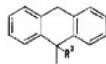
(例えど、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ヘンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどのC₂₋₆アルケニル基など)、(vi i) 置換されていてもよい低級アルキニル基(例えど、2-ブチニ-1-イル、4-ヘンチニ-1-イル、5-ヘキシニ-1-イルなどのC₂₋₆アルキニル基など)、(vi ii) 置換されていてもよい低級アルキニル基(例えど、(viii) 低級シクロアルキル基(例えど、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₈シクロアルキル基など)、(ix) 置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えど、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブロトキシ、イソブロトキシ、sec-ブロトキシ、tert-ブロトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など)、(x) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xi i) アミノ基、(xi ii) モノ-低級アルキルアミノ基(例えど、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(xiv) ジー低級アルキルアミノ基(例えど、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(xv) 5ないし6員環状アミノ基(例えど、モルホリノ、オキモルホリノ、ビペラジン-1-イル、ビペリジノ、ビロリジン-1-イルなど)、(xvi) 低級アルキルカルボニル基(例えど、アセチル、フロピオニルなどのC₁₋₆アルキルカルボニル基など)、(xvii) カルボキシ基、(xviii) 低級アルコキシカルボニル基(例えど、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フロボキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えど、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(xxi) ジー低級アルキルカルバモイル基(例えど、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(xxii) アリールカルバモイル基(例えど、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリールカルバモイルなど)、(xxiii) スルホ基、(xxiv) 低級アルキルスルホニル基(例えど、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(xxv) アリール基(例えど、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など)、(xxvi) アリールオキシ基(例えど、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC₆₋₁₄アリールオキシ基など)、(xxvii) アラルキルオキシ基(例えど、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₅アラルキルオキシ基など)、(xxviii) オキソ基、(xxix) オカルバモイル基、(xx x) モノ-低級アルキルオカルバモイル基(例えど、メチルオカルバモイル、エチルオカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキルオカルバモイル基など)

ど)、(xxxi) ジー低級アルキルチオカルバモイル基(例えど、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基など)、(xxxii) アリールチオカルバモイル基(例えど、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのジ-C₆₋₁₀アリールチオカルバモイルなど)、(xxxiii) アラルキル基(例えど、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など)、(xxxiv) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基(例えど、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基など)または(xxxv) カルボキシル-低級アルキル基(例えど、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル-C₁₋₆アルキル基など)などがあげられる。

【00116】上記A¹およびA^{r²}で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルケニル基」、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の「置換基」としては、例えど、(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、(ii) モノ-またはジー低級アルキルアミノ基(例えど、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノなどのモノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(iii) 低級アルコキシカルボニル基(例えど、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フロボキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(iv) アミノカルボニル基、(v) カルボキシル基および(vi) 酸素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含むないし10員の複素環またはそのペング縮合環基などから選ばれる1ないし3個の置換基があげられる。上記置換基のなかで、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基(ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基)としては、例えど、1なし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、フロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベントチル、ネオベンチル、5, 5, 5-トリフルオロベンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなど)が用いられる。ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルケニル基(ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基)およびハロゲン原子で置換されてい

てもよい低級アルキニル基（ハログン化されていてもよい低級アルキニル基）としては、1ないし3個のハログン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）で置換されていてもよいC₁₋₆アルケニル基（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-アブテン-1-イル、4-ベンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなど）やC₂₋₆アルキニル基（例、2-アブテン-1-イル、4-ベンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなど）が用いられる。

【0017】上記Ar¹およびAr²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として表される「ハログン化されていてもよい低級アルキル基」として表される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチ



または

【式中、R¹は前記と同意義を示す。】などで表される縮合環基などがあげられる。

【0019】これらの縮合環基への置換基としては、例えば上記のAr¹およびAr²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものなどがあげられ、これらの縮合環基は、縮合環系上の置換可能な位置に同一または異なる1ないし5個、好みしくは1ないし3個、さらに好みしくは1または2個の置換基を有していてもよい。Ar¹およびAr²としては、それぞれ同一または異なるて、置換基を有していてもよい單環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基が好みしく、置換基を有していてもよいフェニル基がより好みしく、さらに好みしくは、無置換のフェニル基などがあげられる。

【0020】上記式(II)中、B環は「置換基を有していてもよい含窒素複素環」を示す。B環で表される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば、1個の窒素原子を含み、さらに例えば空素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個（好みしくは1または2個、更に好みしくは1個）のヘテロ原子を含んでいてもよい1ないし3個の含窒素複素環などがあげられ、特に上記式(II)中のXに該含窒素複素環中の窒素原子を介して結合するもの

ルチオなどのC₁₋₆アルキルチオ基など）などがあげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。上記のAr¹およびAr²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の置換基は、芳香族基上の置換可能な位置に1ないし5個（好みしくは1ないし3個、さらに好みしくは1または2個）置換していくともよい。また、該「芳香族基」が置換基を2個以上有する場合、それぞれの置換基は同一または異なるついてもよい。

【0018】Ar¹とAr²が剛接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成する場合の「縮合環基」の具体例としては、例えば、

【化42】

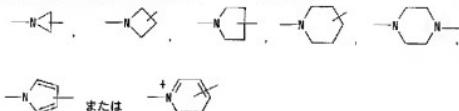
が好みしい。B環の好みしい具体例としては、例えば式【化43】



【式中、Z₁は窒素原子またはメチレン基を示し、Z₂およびZ₃はそれぞれ同一または異なって、ヒドロキシ、オキソまたはC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい直鎖状C₁₋₆アルキレン基を示す（好みしくは、Z₁とZ₂で表される直鎖状C₁₋₆アルキレン基の炭素数の合計は2以上11以下である）。】で表される環などがあげられる（該B環の具体例では、B環と上記式(II)におけるXおよびYとの結合位置を明らかにするため、2価の基として記載した）。

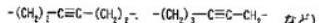
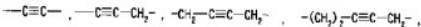
【0021】該Z₁およびZ₂で表される「直鎖状C₁₋₆アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどで表される直鎖状のC₁₋₆アルキレン基を示す。該Z₁およびZ₂で表される「直鎖状C₁₋₆アルキレン基」の置換基として表される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどの直

鎖状または分枝状のC₁~5アルキル基などがあげられる。Z¹およびZ²で表される「ヒドロキシ、オキソまたはC₁~5アルキルで置換されていてもよい直鎖状C₁~5アルキレン基」として好ましくは、無置換の直鎖状C₁~5



などの3ないし9員（さらに好ましくは3ないし6員）の含窒素複素環などが好ましい（該B環の具体例では、B環と上記(1)におけるXおよびYとの結合位置を明らかにするため、2価の基として記載した）。特に上記式(1)中のXに該含窒素複素環中の窒素原子を介して結合するものが好ましい。B環で表される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、上記A¹～およびA²で表される「置換基を有していてもよい芳香族族」の「置換基」と同じものなどが用いられ、該置換基は含窒素複素環上の置換可能な位置に同一または異なって1ないし3個、好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個置換していてもよい。

【0023】上記式(II)中、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、S(O)_p(pは0ない2の整数を示す)、NR⁴(R⁴は水素原子または低級アルキル基を示す。)または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ない3個を介していくてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示す。R⁴で表示される低級アルキル基としては、例え、メチル、エチ



などがあげられる。

【0024】XおよびYで表される「置換基を有していない」もしくは「ヘテロ原子1ないし3個を介していくてもよい」2価の直鎖状低級炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、上記Ar¹およびAr²で表される「置換基を有していない」もしくは「芳香族基」の「置換基」と同様のものなどが用いられるが、特に、ヒドロキソ基またはオキソ基などが好ましい。XおよびYで表される「置換基を有していない」もしくは「ヘテロ原子1ないし3個を介していくてもよい」2価の直鎖状低級炭化水素基」の「2価の直鎖状低級炭化水素基」がヘテロ原子を炭化水素鎖中に含む場合の具体例としては、例えば、-(CH₂)₂-O-、-(CH₂)₃-O-、-(CH₂)₄-O-、-(CH₂)₅-O-、-(CH₂)₂-NH-、-(CH₂)₃-NH-、-(CH₂)₄-NH-、-(CH₂)₅-NH-、-(CH₂)₂-S-、-(CH₂)₃-S-、-(CH₂)₄-S-、-(CH₂)₅-S-、-CH₂-CO-CH₂-O-、-(CH₂)₂-O1-NH-、-CH₂-O1-NH-、-O1-O-(CH₂)₂-O-、-O1-O-(CH₂)₃-O-、-O1-O-(CH₂)₄-O-、-O1-O-(CH₂)₅-O-、-O1-O-(CH₂)₂-NH-、-O1-O-(CH₂)₃-NH-、-O1-O-(CH₂)₄-NH-、-O1-O-(CH₂)₅-NH-、-O1-O-(CH₂)₂-S-、-O1-O-(CH₂)₃-S-、-O1-O-(CH₂)₄-S-、-O1-O-(CH₂)₅-S-、-O1-O-(CH₂)₂-CO-CH₂-O-、-O1-O-(CH₂)₃-CO-CH₂-O-、-O1-O-(CH₂)₄-CO-CH₂-O-、-O1-O-(CH₂)₅-CO-CH₂-O-。

アルキレン基などがあげられる。

【0022】B環としてより好ましくは、ピペリジン、ピペラジンなどがあげられる。具体的には、例えば

[144]

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分岐状のC₁-6アルキル基などがあげられる。XおよびYで表される「置換基を有していてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基」の「ヘテロ原子1ないし3個を介していくてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基」としては、低級(C₁-6)炭化水素の同一または異なる炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ(計2個)取り除いてできる基であり、例えば、酸素原子、硫黄原子、空素原子などから選ばれたヘテロ原子を炭化水素鎖中に含んでいてもよい基を示す。「2価の直鎖状低級炭化水素基」として具体的には、(i) C₁-6アルキレン基(例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-など)、(ii) C₂-6アルキケニレン基(例えば、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-(CH₂)₂-CH=CH-CH₂-、-(CH₂)₃-CH=CH-CH₂-など)、(iii) C₂-6アルキリレン基(例えば、(I)4.51

【化45】

$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-$ などがあげられる。Xとしては、結合手または C_{1-6} アルキレン基などが好ましく、特に結合手などが好ましい。Yとしては、結合手、酸素原原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、アルキレン鎖中に酸素原原子を含んでいてもよい。 C_1-6 アルキレン基などが好ましく、結合手、酸素原原子、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ または $=\text{CH}(\text{OH})-$ などが好ましい。

【0025】上記式(II)中、R³は水素原子、置換基を有してもよいヒドロキシ基またはエストル化されてもよいカルボキシル基を示す。R³で示される「置換基を有してもよいヒドロキシ基」としては、例えば(1)ヒドロキシ基または(2)ヒドロキシ基の水素原子の代わりに例えば、「置換基を有してもよい炭化水素基」などを1個有するヒドロキシ基として示される。「置換基を有してもよいヒドロキシ基」として示される「置換基を有してもよい炭化水素基」などを1個有するヒドロキシ基として示される。

炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基があげられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状(直鎖状あるいは分枝状)または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、

- a) アルキル基【好ましくは、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソアロビル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)】、
- b) アルケニル基【好ましくは、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソアロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどのC₂₋₆アルケニル基など)】、
- c) アルキニル基【好ましくは、低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₃₋₆アルキニル基など)】、
- d) シクロアルキル基【好ましくは、低級シクロアルキル基(例えば、シクロアロビル、シクロブチル、シクロベンチル、1ないし3個の低級アルコキシ基(例えば、メトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など)などを有していてもよいベンゼン環と結合しててもよいシクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基)】、
- e) アリール基(例えば、フェニル、ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル、1-アントリル、2-アントリル、3-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC₆₋₁₄アリール基など、好ましくはフェニル基)、
- f) アラルキル基【好ましくは、低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルアロビル、4-フェニルブチル、5-フェニルベンチルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基)】などがあげられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基などを1個有するヒドロキシ基」として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、上記A-1¹およびA-1²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものなどが用いられる。R³で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えば(1)カルボキシル基または(2)カルボキシル基の水素原子の代わりに例えば、「置換基を有していてもよい炭化水素基」などを1個有するカルボキシル基を示す。該「置換基を有していてもよい炭化水素基などを1個有するカ

ルボキシル基」として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば上記の「置換基を有していてもよい炭化水素基などを1個有するヒドロキシ基」の「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。R³としては、水素原子、ヒドロキシ基またはカルボキシル基などが好ましく、水素原子またはヒドロキシ基などがより好ましく、特に水素原子などが好ましい。

【0026】上記式(1)中、R¹およびR²の他方は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。R¹およびR²の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基があげられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状(直鎖状あるいは分枝状)または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、

- a) アルキル基【好ましくは、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソアロビル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)】、
- b) アルケニル基【好ましくは、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソアロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどのC₂₋₆アルケニル基など)】、
- c) アルキニル基【好ましくは、低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₃₋₆アルキニル基など)】、
- d) シクロアルキル基【好ましくは、低級シクロアルキル基(例えば、シクロアロビル、シクロブチル、シクロベンチル、1ないし3個の低級アルコキシ基(例えば、メトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など)などを有していてもよいベンゼン環と結合しててもよいシクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基)】、
- e) アリール基(例えば、フェニル、ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル、1-アントリル、2-アントリル、3-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC₆₋₁₄アリール基など、好ましくはフェニル基)、
- f) アラルキル基【好ましくは、低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルアロビル、4-フェニルブチル、5-フェニルベンチルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基)】などが

あげられる。

【0027】該R¹およびR²の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii) 低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₈アルキレンジオキシ基など）、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) 置換されていてもよい低級アルキル基、(vi) 置換されていてもよい低級アルケニル基、(vii) 置換されていてもよい低級アルキニル基、(viii) (a) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(b) 低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エナレンジオキシなどのC₁₋₈アルキレンジオキシ基など）、(c) ニトロ基、(d) シアノ基、(e) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h) 低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など）、(i) 置換されていてもよい低級アルキヨキシ基、(j) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k) ヒドロキシ基、(l) アミノ基、(m) モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(n) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(o) 5ないし6員環状アミノ基（例えば、モルホリノ、オキモルホリノ、ビペラジン-1-イル、ビペリジノ、ビロリジン-1-イルなど）、(p) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など）、(q) カルボキシリル基、(r) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など）、(s) カルバモイル基、(t) モノー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル基など）、(u) ジー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基など）、(v) アリール-カルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-カルバモイル基など）、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など）、(y) アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など）、(z) アリールオキシ基

基（例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC₆₋₁₀アリールオキシ基など）、(aa) アラルキルオキシ基

（例えば、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など）、(bb) オキソ基、(cc) チオカルバモイル基、(dd) モノー低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基など）、(ee) ジー低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基など）、(ff) アリール-チオカルバモイル基（例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル基など）、(gg) アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など）、(hh) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基（例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基など）または(i) カルボキシリル-低級アルキル基（例えば、カルボキシリメチル、カルボキシリエチルなどのカルボキシリ-C₁₋₆アルキル基など）などで置換されていてもよい低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など）、【0028】(ix) 置換されていてもよい低級アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ブロピルアミノ、イソブロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(xiv) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(xv) 5ないし6員環状アミノ基（例えば、モルホリノ、オキモルホリノ、ビペラジン-1-イル、ビペリジノ、ビロリジン-1-イルなど）、(xvi) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など）、(xvii) カルボキシリ基、(xviii) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など）、(xix) カルバモイル基、(xx) モノー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル基など）、(xi) ジー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基など）、(xii) アリール-カルバモイル（例えば、フェニルカルバモイル、

ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリールーカルバモイルなど)、(xxiii) スルホ基、(xxiv) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(xv) (a) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルキレンジオキシ基など)、(c) ニトロ基、(d) シアノ基、(e) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基(例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(i) 置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、(j) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k) ヒドロキシ基、(l) アミノ基、(m) モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソブロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など)、(n) ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジーC₁₋₆アルキルアミノ基など)、(o) 5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルヒネ、オキシモルヒネ、ビペラジン-1-イル、ビペリジン、ビロジン-1-イルなど)、(p) 低級アルキルーカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキルーカルボニル基など)、(q) カルボキシル基、(r) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロキシカルボニル、ブロボキシカルボニル、ブキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(s) カルバモイル基、(t) モノー低級アルキルーカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基など)、(u) ジー低級アルキルーカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(v) アリールーカルバモイル基(例えば、フェニル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリールーカルバモイルなど)、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(y) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など)、(z) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC₆₋₁₀アリールオキシ基など)、(aa) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など)、(b) オキソ基、(cc) オキカルバモイル基、(dd) モノー低級アルキルーオキカルバモイル基(例えば、メチルオキカルバモイル、エチルオキカルバモイルなどのモノー

-C₁₋₆アルキルーオキカルバモイル基など)、(ee) ジー低級アルキルーオキカルバモイル基(例えば、ジメチルオキカルバモイル、ジエチルオキカルバモイルなどのジー-C₁₋₆アルキルーオキカルバモイル基など)、(ff) アリールーオキカルバモイル基(例えば、フェニルオキカルバモイル、ナフチルオキカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリールーオキカルバモイルなど)、(gg) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェニル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など)、(hh) 低級アルコキシカルボニルー低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基など)または(ii) カルボキシルー低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル-C₁₋₆アルキル基など)などで置換されていてもよいアリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など)、
【0029】(xxvi) (a) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルキレンジオキシ基など)、(c) ニトロ基、(d) シアノ基、(e) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(h) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(i) 置換されていてもよい低級アルキル基(例えば、メトキシカルボニル基(例えば、モルヒネ、オキシモルヒネ、ビペラジン-1-イル、ビペリジン、ビロジン-1-イルなど)、(j) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k) ヒドロキシ基、(l) アミノ基、(m) モノー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、イソブロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など)、(n) ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジーC₁₋₆アルキルアミノ基など)、(o) 5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルヒネ、オキシモルヒネ、ビペラジン-1-イル、ビペリジン、ビロジン-1-イルなど)、(p) 低級アルキルーカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキルーカルボニル基など)、(q) カルボキシル基、(r) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロボキシカルボニル、ブキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(s) カルバモイル基、(t) モノー低級アルキルーカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基など)、(u) ジー低級アルキルーカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基など)、(v) アリールーカルバモイル基(例えば、フェニル、ナフチルカルバモイルなどのアリールーカルバモイル基など)、(w) フェニルカルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル)。

チルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(v) アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-15} アリール-カルバモイルなど)、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(y) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-15} アリール基など)、(z) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-15} アリールオキシ基など)、(aa) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-15} アラルキルオキシ基など)、(bb) オキソ基、(cc) チオカルバモイル基、(dd) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ee) ジー-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ff) アリール-チオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-15} アリール-チオカルバモイルなど)、(gg) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルブロピルなどの C_{7-15} アラルキル基など)、(hh) 低級アルキヨウカカルボニル-低級アルキル基(例えば、メチカルボニルメチル、エカルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(ii) カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などで置換されていてもよいアラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルブロピル、ナフチルメチルなどの C_{7-15} アラルキル基など)、
【0030】(xxvii) (a) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(c) ニトロ基、(d) シアノ基、(e) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-5} シクロアルキル基など)、(i) 置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k) ヒドロキシ基、(l) アミノ基、(m) モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、

(n) ジー-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(o) 5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ビペラジン-1-イル、ビペリジノ、ビロリジン-1-イルなど)、(p) 低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、アプロピオニルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(q) カルボキシル基、(r) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アロポキシカルボニル、ブキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など)、(s) カルバモイル基、(t) モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(u) ジー-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(v) アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-15} アリール-カルバモイルなど)、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(y) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-15} アリール基など)、(z) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-15} アリールオキシ基など)、(aa) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-15} アラルキルオキシ基など)、(bb) オキソ基、(cc) チオカルバモイル基、(dd) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ee) ジー-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ff) アリール-チオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-15} アリール-チオカルバモイル基など)、(gg) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルブロピル、2-フェニルブロピルなどの C_{7-15} アラルキル基など)、(hh) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基(例えば、メチカルボニルメチル、エカルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(ii) カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などで置換されていてもよいアリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-15} アリールオキシ基など)、
【0031】(xxviii) (a) ハロゲン原子(例えば、

(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルケレンジオキシ基など)、(c) ニトロ基、(d) シアノ基、(e) ハログエン化されていてもよい低級アルキル基、(f) ハログエン化されていてもよい低級アルケニル基、(g) ハログエン化されていてもよい低級アルキニル基、(h) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(i) 置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j) ハログエン化されていてもよい低級アルキルオキシ基、(k) ヒドロキシ基、(l) アミノ基、(m) モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(n) ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジー-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(o) 5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、オキモルホリノ、ビラジン-1-イール、ビペリゾン、ビロリジン-1-イールなど)、(p) 低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、ブロピオニルなどのC₁₋₆アルキルカルボニル基など)、(q) カルボキシル基、(r) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロキシカルボニル、ブキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(s) カルバモイル基、(t) モノー低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチカルバモイル、エチカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(u) ジー低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチカルバモイル、ジエチカルバモイルなどのジー-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(v) アリールカルバモイル基(例えば、フェニカルバモイル、ナフチカルバモイルなどのC₆₋₁₅アリールカルバモイル基など)、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(y) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₄アリール基など)、(z) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC₆₋₁₄アリールオキシ基など)、(aa) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など)、(bb) オキソ基、(cc) オカカルバモイル基、(dd) モノー低級アルキル-オカカルバモイル基(例えば、メチルオカカルバモイル、エチルオカカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキル-オカカルバモイル基など)、(ee) ジー低級アルキル-オカカルバモイル基(例えば、ジメチルオカカルバモイル、ジエチルオカカルバモイルなどのジー-C₁₋₆アルキル-オカカルバモイル基など)、(ff) アリール-オカカルバモ

イル基(例えば、フェニルチオカカルバモイル、ナフチルチオカカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-チオカカルバモイルなど)、(gg) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など)、(hh) 低級カルボキシカルボニル-低級アルキル基(例えば、メチカルボニルメチル、エチカルボニルメチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基など)または(ii) カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル-C₁₋₆アルキル基など)などで置換されていてもよいアラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など)。

【0032】(xxix) オキソ基、(xxx) チオカカルバモイル基、(xxxii) モノー低級アルキル-チオカカルバモイル基(例えば、メチルチオカカルバモイル、エチルチオカカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキル-チオカカルバモイル基など)、(xxxiii) ジー低級アルキル-チオカカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカカルバモイル、ジエチルチオカカルバモイルなどのジー-C₁₋₆アルキル-チオカカルバモイル基など)、(xxxiv) アリール-チオカカルバモイル(例えば、フェニルチオカカルバモイル、ナフチルチオカカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-チオカカルバモイルなど)、(xxxv) アリール-カルボニルオキシ基(例えば、フェニルカルボニルオキシなどのC₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ基など)、(xxxvi) 5または6員の複素環基、(xxxvii) 低級アルコキシカルボニル-低級アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニルエトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニルなど)、(xxxviii) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキルカルバモイル(例えば、メトキシカルボニルメチカルバモイル、エトキシカルボニルエチカルバモイルなどのヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイルなど)、(xxxix) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチカルボニルカルバモイルなど)、(xxxi) ヒドロキシ-低級アルキルカルバモイル(例えば、ヒドロキシメチカルバモイル、ヒドロキシエチカルバモイルなどのヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイルなど)、(xxxx) 低級アルコキシカルボニル-カルバモイル基(例えば、メトキシカルボニルカルバモイルなど)、(xxxi) ヒドロキシカルボニルカルバモイル(例えば、エチカルバモイル、ヒドロキシエチカルバモイルなどのヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイルなど)、(xxxxi) アリールスルホニアミド基(フェニルスルホニアミドなどのC₆₋₁₄アリールスルホニアミド基)、(xxxxii) アルキルスルホニアミド基(メチルスルホニアミド、エチルスルホニアミドなどのC₁₋₆アルキルスルホニアミド基)、(xxxxiii) カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例、カルボキシメチカルボ

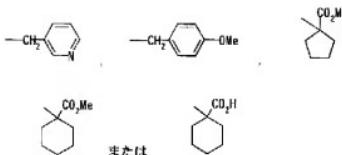
ニルアミノ、カルボキシメチカルボニルアミノなど)、(xxxiv) C_{1-6} -アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルメチカルボニルアミノなど)、(xxxxv) C_{1-6} -アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例、メチルカルボニルオキシメチカルボニルアミノなど)、(xxxxvi) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例、ヒドロキシメチカルボニルアミノなど)、(xxxxvii) ヒドロキシまたは(および)C₁₋₆-アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)で置換されていてもよいC₅₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニルカルボニルアミド基(例、(4-ヒドロキシ-3, 5-メトキシ)フェニル-エチニカルボニルアミド)などが用いられる。

【0033】上記R¹およびR²の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、例えば、1または2個の(a) ハロゲン原子(例えは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(d) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(e) 低級シクロアルキル基(例えは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(f) 置換されていてもよい低級アルキヨ基、(g) ハロゲン化されていてもよい低級アルキチオ基、(h) ヒドロキシ基、(i) アミノ基、(j) モノ-低級アルキルアミノ基(例えは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソアロビラアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(k) ジー低級アルキルアミノ基(例えは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(l) 5ないし6員環状アミノ基(例えは、モルホリノ、オモルホリノ、ビペラジン-1-イル、ビペリジノ、ビロリジン-1-イルなど)、(m) 低級アルキルカルボニル基(例えは、アセチル、ブロピオニルなどのC₁₋₆アルキルカルボニル基など)、(n) カルボキシル基、(o) 低級アルコキシカルボニル基(例えは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロボキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(p) カルバモイル基、(q) モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えは、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(r) ジー低級アルキルカルバモイル基(例えは、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(s) アリールカルバモイル基(例えは、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール基など)、(t) スルホ基、(u) 低級アルキルスルホニル基(例えは、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(v) アリール基(例えは、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など)、(w) アリールオキシ基(例えは、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC₆₋₁₀アリールオキシ基など)、(x) アラルキルオキシ基(例えは、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など)、(y) チオカルバモイル基、(z) モノー低級アルキルチオカルバモイル基(例えは、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基など)、(aa) ジー低級アルキルチオカルバモイル基(例えは、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基など)、(bb) アリール-チオカルバモイル基(例えは、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-チオカルバモイルなど)、(cc) アラルキル基(例えは、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など)、(dd) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基(例えは、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基など)または(ee) カルボキシリ-低級アルキル基(例えは、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどのカルボキシリ-C₁₋₆アルキル基などを有していてもよいアミノカルボニルなどがあげられる。

【0034】上記R¹およびR²の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「5または6員の複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のテロ原子を、1ないし4個含むまたは6員の複素環基などが含まれる。該複素環基としては、具体的には、例えは、フリル、チエニル、ビロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ビラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリジニル、ビリミジニル、ビラジニル、トリアジニルなどの5または6員の芳香族單環式複素環基などがあげられ、なかでもビリジルなどが好ましい。上記R¹およびR²の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルケニル基」、「置換されていてもよい低級アルキニル基」、「置換されていてもよい低級アルキル基」、

アルコキシ基」および「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、上記のA_r¹およびA_r²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示したものと同様の基が用いられる。さらに、「置換されていてもよい低級アルキル基」の「置換基」としては、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキル-アミノ-メチレンアミノスルホニル基（例：ジメチルアミノメチレンアミノスルホニルなど）なども用いられる。上記R₁およびR₂の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい低級シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアリールオキシ基」および「置換されていてもよいアルキルオキシ基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基」、「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」、および「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、上記のA_r¹およびA_r²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として好ましくは、例えば、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキサンなどのC₁₋₆-アルキル基など）などがあげられる。R₁およびR₂の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、例えば、(i) (a) 低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆-アルキルカルボニル基など）、(b) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブキシカルボニルなどのC₁₋₆-アルコキシカルボニル基など）などで置換されていてもよい低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオキシ基などのC₃₋₆-シクロアルキル基など）、(ii) カルボキシ基、(iii) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロポキシカルボニル、ブキシカルボニルなどのC₁₋₆-アルコキシカルボニル基など）、(iv) (a) 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、ブロポキシ、イソブロポキシ、n-ブチトキシ、イソブチトキシ、sec-ブチトキシ、tert-ブチトキシなどのC₁₋₆-アルコキシ基など）、(b) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロポキシカルボニルなどのC₁₋₆-アルコキシカルボニル基など）または(c) カルボキシ基などで置換されていてもよいアリール基（例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀-アリール基）。

(vii) アリール基など)、(v) アリール-カルボニルオキシ(例えば、フェニルカルボニルオキシなどのC₆-10アリール-カルボニルオキシなど)、(vi) 置換されていてもよいアミノカルボニル、(vii) または6員の環素基、(viii) ジー低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド(例えば、スルホンアミド、ジメチルアミノメチルスルホンアミドのジ-C₁-6アルキルアミノで置換されていてもよいC₁-6アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド-C₁-6アルキルなど)、(ix) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルコキシ-カルボニル(例えば、メトキシカルボニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニルエトキシカルボニルなどのC₁-6アルコキシ-カルボニル-C₁-6アルコキシ-カルボニルなど)、(x) (a) アミノカルボニルまたは(b) カルボキシルで置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、アミノカルボニルメトキシ、カルボキシルメトキシなどのアミノカルボニルで置換されていてもよいC₁-6アルコキシ基など)、(xi) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチカルボニルメチカルバモイルなどのC₁-6アルコキシ-カルボニル-C₁-6アルキル-カルバモイル基など)、(xii) ヒドロキシ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ヒドロキシメチカルバモイル、ヒドロキシエチカルバモイルなどのヒドロキシ-C₁-6アルキル-カルバモイル基など)、(xiii) 低級アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基(例えば、メトキシカルボニルカルバモイル、エトキシカルボニルカルバモイルなどのC₁-6アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基など)または(xiv) シアノ基などがあげられる。

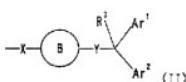


などがあげられる（Meはメチル、Etはエチル、Phはフェニルを示す）。

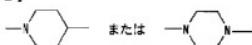
【0037】該R¹およびR²の他方の好ましいものとして表わされる「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」および「置換基を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」の「置換基」としては、上記R¹およびR²の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどがあげられ、「置換基を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」の「置換基」としては上記Ar¹およびAr²で表わされる「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として表わされる置換基などが好ましい。

【0038】上記した中でもR¹およびR²としては、いずれか一方が式

【化47】



（式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化48】

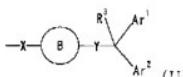


を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは結合基または酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す）で表わされる基を示し、他方が（1）水素原子、（2）シアノ基、（3）（i）ハロゲン原子、（ii）カルボキシル基、（iii）C₁₋₆アルコキシカルボニル基、（iv）うないし6員の含窒素複素環基、（v）C₇₋₁₂アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、（vi）C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基、（vii）スルファモイル基、（viii）モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-アミノメチレンアミノスルホニル基、（ix）カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および（x）シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₁₂アルキル基、（4）カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、（5）C₆₋₁₄アリール基または（6）C₁₋₆アルコキシ、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシ

カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₂アルキル基を示す場合が好ましい。

【0039】さらには、R¹およびR²としては、いずれか一方が式

【化49】



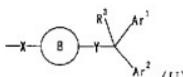
（式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化50】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す）で表わされる基を示し、他方が（1）水素原子、（2）シアノ基、（3）（i）ハロゲン原子、（ii）C₁₋₆アルコキシカルボニル基、（iii）カルバモイル基、（iv）シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または（4）C₃₋₇シクロアルキル基を有しててもよいC₃₋₇シクロアルキル基を示す場合が好ましい。

【0040】特に、R¹およびR²としては、いずれか一方が式

【化51】



（式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化52】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子を示す）で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す場合が好適である。

【0041】上記（1）中、A環は置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。該A環として示される「同素または（含

「窒素」複素環は置換可能な位置に任意の数（好ましくは1ないし2個、より好ましくは1ないし3個）の置換基を有し、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なっていてもよく、また、隣り合った2つの置換基は互いに結合して環を形成していてもよい。隣り合った2つの置換基が互いに結合して環を形成する場合の環の例としては、例えば、(1) 3ないし10員の環状炭化水素（好ましくは5または6員の環状炭化水素）、(2) 炭素原子および窒素以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個）含むしない9員の芳香族含窒素複素環（好ましくは5または6員の芳香族含窒素複素環）、または(3) 炭素原子および窒素以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個）含むしない9員の非芳香族含窒素複素環などがあげられる。より具体的には、前記(1)の「環状炭化水素」として、例えば、C₆₋₁₀アリール（例えば、ベンゼンなど）、C₉₋₁₄シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、C₉₋₁₄シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）などがあげられる。なかでも、例えばベンゼン、シクロペタン、シクロヘキサン環などのらないしない6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。前記(2)の「芳香族含窒素複素環」としては、例えば、ビリジン、ビラジン、ビリミジン、ビリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環などの炭素および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含むしない19員（好ましくは5または6員）の芳香族含窒素複素環などがあげられる。前記(3)の「非芳香族含窒素複素環」としては、例えば、テトラヒドロビリジン、ジヒドロビリジン、テトラヒドロビラジン、テトラヒドロビリミジン、テトラヒドロビリダジン、ジヒドロビラン、ジヒドロビロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロビラゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ビペリジン、ビペラジン、ヘキサヒドロビリミジン、ヘキサヒドロビリダジン、テトラヒドロビラン、モルホリン、チオモルホリン、ビロリジン、イミダゾリジン、ビラゾリジン、テトラヒドロオフエン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール環などの炭素および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子およ

び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含むしない7員（好ましくは5または6員）の非芳香族含窒素複素環などがあげられる。

【0042】A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」は同素原子からなる環状炭化水素を意味し、例えば、3ないし10員の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。具体的には、ベンゼン、C₉₋₁₄シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、C₉₋₁₄シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタンなど）などがあげられる。なかでも、例えばベンゼン、シクロペタン、シクロヘキサン環などのらないしない6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「置換基」としては、上記R¹およびR²の他として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどがあげられる。なかでも、(i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン化され置いてもよい低級アルキル基、(iv) アミノ基、(v) モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など）、(vi) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノ基など）、(vii) カルボキシリ基、(viii) 低級アルコキシリカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシリカルボニル基など）、(ix) ジー低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいスルホニアミド（例えば、スルホニアミド、ジメチルアミノメチルスルホニアミドのジ-C₁₋₆アルキルアミノで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいスルホニアミド-C₁₋₆アルキルなど）、(x) 低級アルコキシリカルボニル-低級アルキル（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなどのC₁₋₆アルコキシリカルボニル-C₁₋₆アルキルなど）、(xi) ヒドロキシ-低級アルキルカーボン酸（例えば、ヒドロキシメチルカーボン酸、ヒドロキシエチルカーボン酸などのヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカーボン酸など）、(xii) フェニルスルホニアミド、(xiii) ヒドロキシ基および(xiv)置換基を有していてもよい低級アルコキシリ基などがあげられる。該A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「置換基」として示される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」とし

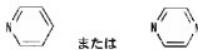
ては、上記のAr¹およびAr²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示した「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」と同様のものなどが用いられる。

【0043】該A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「置換基」として示される「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、上記のAr¹およびAr²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」と同様のものなどが用いられるが、A環の置換基としての「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、(1) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など) および(ii) 芳香族基



または

などの3ないし9員(さらに好ましくは3ないし6員)の含窒素複素環基などが好ましい。なかでも、
【化54】



または

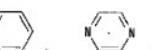
などが特に好ましい。

【0045】A環で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、上記A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「置換基」として例示したものと同様のものなどが用いられる。A環としては、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいビリジン環または置換基を有していてもよいピラジン環などが好ましい。好ましいA環として表わされる「置換基を有していてもよいベンゼン環」、「置換基を有していてもよいビリジン環」および「置換基を有していてもよいピラジン環」の「置換基」としては、例えば、上記A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」または「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」として例示したものと同様のものなどが用いられる。A環としては、(1) 無置換のベンゼン環または(2) (i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(iv) アミノ基、(v) モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ)、プロピルアミノ、イソブロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(vi) ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノなど)、(vii) カルボキシ基、(viii) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(ix) ジー低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいスルホニアミド(例えば、スルホンアミド、ジメチルアミノメチルスルホンアミド)のジ-C₁₋₆アルキルアミノで置換されていてもよいスルホニアミド-C₁₋₆アルキルなど)、(x) 低級アルコキシカルボニーー低級アルキル(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルなど)、(xi) ヒドロキシー低級アルキルカルバモイル(例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルなどのヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイルなど)、(xii) フェニルスルホニアミド、(xiii) ヒドロキシ基および(xiv) 置換基を有していてもよい低級アルコキシ基などから選ばれた置換基を1ないし3個有するベンゼン環などが特に好ましい。該A環の置換基として示される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、上記のAr¹およびAr²で表わされる「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として示した「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」と同様のものなど

(例えば、前記Ar¹およびAr²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」など)などから選ばれた置換基を1または2個有しててもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロピキシ、n-ブロトキシ、イソブロトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など)などがあげられる。

【0044】A環で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば、1個の窒素原子を含み、さらに例えれば窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよいないし13個のヘテロ原子を含んでいてもよい含窒素複素環などがあげられる。具体的には、例えば

【化53】



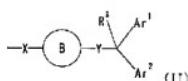
アミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノなど)、(vii) カルボキシ基、(viii) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(ix) ジー低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいスルホニアミド(例えば、スルホンアミド、ジメチルアミノメチルスルホンアミド)のジ-C₁₋₆アルキルアミノで置換されていてもよいスルホニアミド-C₁₋₆アルキルなど)、(x) 低級アルコキシカルボニーー低級アルキル(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルなど)、(xi) ヒドロキシー低級アルキルカルバモイル(例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルなどのヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイルなど)、(xii) フェニルスルホニアミド、(xiii) ヒドロキシ基および(xiv) 置換基を有していてもよい低級アルコキシ基などから選ばれた置換基を1ないし3個有するベンゼン環などが特に好ましい。該A環の置換基として示される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、上記のAr¹およびAr²で表わされる「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として示した「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」と同様のものなど

があげられる。上記式(I)中、DおよびEはそれぞれ同一または異なる酸素原子または硫黄原子を示す。DおよびEとしては、共に酸素原子を示す場合が好ましい。【0046】本発明の化合物(I)の好ましいものとし、次の化合物が挙げられる。

(I) 化合物(Ia)

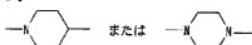
A環が(1)ハロゲン原子、(ii)ニトロ基、(iii)カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(iv)C₁₋₆アルコキシ基、(v)ヒドロキシ基、(vi)アミノ基、(vii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(viii)カルボキシル基、(ix)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(x)炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含むまたは6員の複素環基、(xi)C₁₋₆アルキルスルホニアミド、(xii)カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiii)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiv)C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基および(v)ヒドロキシまたは(および)C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化55】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

【化56】



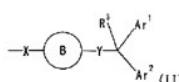
を、XはC₁₋₆アルケン基を、Yは結合手または酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)アノ基、(4)ハロゲン原子、(ii)カルボキシル基、(iii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iv)5ないし6員の含窒素複素環基、(v)C₇₋₁₅アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi)C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノメチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および(x)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₁₅アルキル基、(4)カルボキシルまたは

C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(5)C₆₋₁₄アリール基または(6)C₁₋₆アルコキシカルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基を示す化合物。

【0047】(II) 化合物(Ib)

A環が(1)ハロゲン原子または(2)C₁₋₆アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化57】



(式中、Ar¹はおよびAr²はフェニル基を、B環は

【化58】

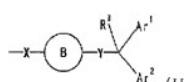


を、XはC₁₋₆アルケン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)アノ基、(4)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または(4)C₃₋₇シクロアルキル基を示す化合物。

【0048】(III) 化合物(Ic)

A環がハログン原子を有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化59】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

【化60】



を、XはC₁₋₆アルケン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す化合物。

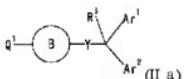
(IV) 化合物(Id)

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

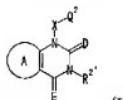
またはその塩、

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸またはその塩(特に、塩酸塩)、および2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸またはその塩(特に、塩酸塩)。

【0049】次に、本発明の化合物(I)またはその塩の製造法を述べる。本発明の化合物(I)またはその塩のうち、R¹が



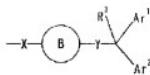
[式中、Q¹は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩と式



[式中、Q¹は反応性基を示し、R¹'は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とを反応させる製造法。Q¹で表される脱離基としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属などが用いられる。また、Q¹は水素原子であってもよい。Q¹で表される反応性基としては、例えばハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₆₋₁₁アリールスルホニルオキシ(例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルリスルホニルオキシなど)、C₁₋₄アルキルスルホニルオキシ(例えば、メタクスルホニルオキシなど)などが用いられる。上記R¹で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば上記R¹およびR¹'の他方で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられる。

【0051】上記(A法)において、化合物(III)またはその塩1モルに対して化合物(IIa)またはその塩を、通常約1.1ないし約2.0モル、好ましくは約1.2ないし約1.5モルを用いる。上記(A法)に記載の反応は、塩基の存在下で行うことが好ましく、該塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルソブ

【化61】



で表される基である場合には、例えば、以下の(A法)またはそれに準じた方法によって製造される。

【0050】(A法)

式

【化62】

ロビラミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムモーブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどが好ましい塩基としてあげられる。【0052】用いられる塩基の量は、通常、化合物[II]またはその塩1モルに対して約1.1モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物[III]またはその塩1モルに対して約1.2モルないし約1.5モルである。さらに上記(A法)に記載の反応は、(1)メタノール、エタノール、プロパンなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ベンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N,N-ジメチルアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うこともできる。なかでも、アセトニトリルおよびN,N-ジメチルアミドなどが好ましい溶媒としてあげられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適當な割合で混合するかもしれない水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(IIa)1gに対して約5mLないし約50mL、好ましくは、化合物(IIa)1gに

対して約20m¹ないし約30m¹が用いられる。また、Q²で表される反応性基が塩素などである場合には、溶媒中にヨウ化ナトリウムなどを添加することが好ましい。

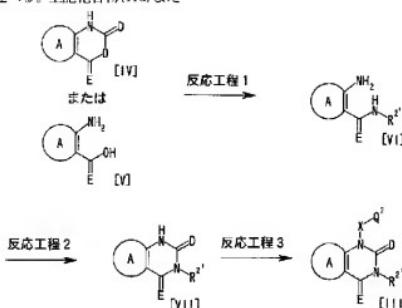
【0053】上記(A法)に記載の反応において用いられる塩基および溶媒としては、例えば、(1) 塩基としてトリエチルアミン、溶媒としてアセトニトリル；

(2) 塩基としてトリエチルアミン、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド；または(3) 塩基として炭酸カリウム、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。反応温度は、通常約10°Cないし約150°C、好ましくは室温(約10°Cないし約30°C)ないし約100°Cである。反応時間は、通常約12時間ないし約3時間、好ましくは約15時間ないし約28時間である。次に、上記(A法)の化合物(IIa)、(III)およびそれらの塩の製造法について述べる。上記化合物(IIa)また

はその塩は、例えば、ヨーロッパ特許公開公報第0399414号(EP-A-0399414)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー、第26巻、第4084頁(1961年)(J.Org.Chem., 26, 4084 (1961))、ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、第26巻、第69頁(1991年)(Eur.J.Med.Chem., 26, 69 (1991))またはジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、第38巻、第2472頁(1995年)(J.Med.Chem., 38, 2472 (1995))などに記載の方法またはそれに準じた方法により合成できる。化合物(III)およびその塩は、例えば、下記のスキームAに記載の方法またはそれに準じた方法によって製造される。

【0054】(スキームA)

【化63】



【上記スキームAにおける化合物【III】ないし【VII】において、各記号は前記と同意義を示す。】

【0055】反応工程1は化合物【IV】または化合物【V】またはそれらの塩をR'¹-NH₂ (化合物【VII 1】) (R'¹は前記と同意義を示す)またはその塩と反応させることによる化合物【VI】またはその塩の製造工程を示す。但し、R'¹が水素原子などである場合は、上記化合物【V】中、-NH₂で表される基が、例えば、4-メトキシベンジルアミン、4-メトキシフェニルアミン、4-(4-メトキシ)フェニルアミンまたは2,4-ジメトキシベンジルアミン(特に、4-メトキシベンジルアミンなどが好ましく用いられる)などの保護基によって保護されていることが好ましく、保護・脱保護の方法としては、自体公知の方法(ディー・ダブリュ・グリーン アンド ビー・ジ・エム・ウツ、“プロテクティブ グループス イン オーガニック ケミストリー”、第2版、ジョン ウィラー アンド サンズ、インク(1991年)(T.W.Green and P.G.Watts, “Protective Groups in Organic Chemistry” 2nd. ed., John Wiley & Sons, Inc., (1991))などに記載の方法またはそれ

に準じた方法などが用いられる。本発明の化合物【I】またはその塩を製造する場合、該保護基は上記反応工程3に記載した反応工程において脱保護されることが好ましい。脱保護の具体的な方法としては、例えば上記の保護基によって保護された化合物【III】またはその塩をアセトニトリルおよび水(保護された化合物1gに対して、通常、約2.0m¹ないし約4.0m¹、好ましくは約3.0m¹ないし約3.5m¹(通常、アセトニトリル:水=5:1))の混合溶媒中、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(保護された化合物1モルに対して通常、約1.2モルないし約2.0モル、好ましくは約1.5モル)を加える方法などがあげられる。上記反応工程1において、化合物【IV】および化合物【V】またはそれらの塩1モルに対して化合物【VII 1】またはその塩を、通常約1.1モルないし約1.5モル、好ましくは約1.2モル用いる。化合物【IV】および化合物【V】またはそれらの塩は、市販の化合物を用いるか、例えば、シンセシス、第505頁(1998年)(Synthesis, 505(1980))、アドバンシス イン ヘテロサイクリック ケミストリー、第28巻、第127頁(1981年)(Adv.Heterocyclic Chem. 28, 127 (1981)

1)などに記載の方法またはそれに準じた方法により合成できる。

【0056】上記反応工程1における反応は、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ベンゼン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ビリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うこともでき、なかでも、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒として挙げられる。さらに、原料化合物として化合物【IV】またはその塩を用いる場合には、溶媒としてテトラヒドロフランなどを用いることが好ましく、原料化合物として化合物【V】またはその塩を用いる場合には、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることが好ましい。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれないはとの混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(I) V 1 gに対して約10 mlないし約50 ml、好ましくは、化合物【IV】1 gに対して約10 mlないし約15 mlが用いられる。

【0057】上記反応工程1に記載の反応は、塩基の存在下で行われてもよく、特に原料化合物として化合物【V】またはその塩を用いる場合には、通常塩基の存在下で行うことが好ましい。該塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ビリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、トリエチルアミンなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物【V】またはその塩1モルに対して約1.2モルないし約3.0モルであり、好ましくは化合物【V】またはその塩1モルに対して約2.0モルないし約2.5モルである。上記反応工程1において、原料化合物として化合物【V】またはその塩を用いる場合には、例えば、化合物【V】またはその塩に対して約1.2当量の縮合剤を用いることが好

ましく、該縮合剤としては、例えば、シアノノリン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール、1,3-ジシリクロヘキシカルボジイミド、よう化2-クロロ-1-メチルビリジニウムまたは2,2'-ジチオビリジンなどが用いられ、なかでもDEPCなどが好ましく用いられる。上記反応工程の反応時間は、通常約1.5時間ないし約3.6時間、好ましくは約1.5時間ないし約2.4時間であり、反応温度は、通常室温(約10°Cないし30°C)ないし約100°C、好ましくは室温ないし約60°Cである。反応工程2は化合物【VI】またはその塩を、例えば、N,N-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはクロロギ酸エチルなどと反応させることにより、閉環反応に供することによる化合物【VII】またはその塩の製造工程を示す。

【0058】上記反応工程2において、化合物【VI】またはその塩1モルに対してQ³-CO-Q⁴(Q³およびQ⁴はそれぞれ脱離基を示す)を通常約1.0モルないし約1.5モル、好ましくは約1.2モル用いる。Q³およびQ⁴で表わされる脱離基としては、それぞれ同一または異なる(1)水素原子、(2)ハログン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(3)ハログン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)などで置換されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピルなどのC₁₋₅アルキル基など)、(4)ハログン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)などで置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどのC₁₋₅アルコキシ基など)または(5)5または6員の複素環基(例えば、イミダゾリルなど)などがあげられ、Q³-CO-Q⁴(Q³およびQ⁴は前記と同意義を示す)として具体的には、N,N-カルボニルジイミダゾール(CDI)、クロロギ酸エチルまたはトリホスゲンなど(好ましくはCDIまたはクロロギ酸エチルなど)があげられる。上記反応工程2における反応は、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ベンゼン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ビリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うことができ、なかでも、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ビリジンなどが好ましい溶媒としてあげられる。また、化合物【V】またはその塩とCDIを反応させる場合には、N,N-ジメチルホルムアミドが溶媒として好ましく、化合物【VI】またはその塩とクロロギ酸エチルを反応させる

場合にはビリジンが溶媒として好ましい。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれません水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物〔VI〕1gに対して約3mlないし約10ml、好ましくは、化合物〔VI〕1gに対して約3mlないし約7mlが用いられる。上記反応工程2に記載の反応において、化合物〔VI〕またはその塩がR²⁺としてイソ酢酸エチル基(-C(Me)₂CO₂Et)などのようなかさ高い置換基を有する場合には、クロロキ酸エチルなどとの反応によってカルバメート体とした後、塩基の存在下にカルバペート体の開環反応を行い、さらに酢酸には酸で中和することにより化合物〔VII〕が得られる。

【0059】該塩基としては、(1) 例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2) 例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3) 例えば、トリエチラミン、ビリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4) ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムヒーブトキシドなどの金属アルコロートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属などを用いられる。なかでもナトリウムエトキシドなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物〔VI〕またはその塩1モルに対して約1.0モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物〔VI〕またはその塩1モルで約1.0モルないし約1.2モルである。上記反応工程2に記載の反応は、通常室温(約10°Cないし約30°C)ないし180°C、好ましくは120°Cないし150°Cであり、反応時間は、通常8時間ないし24時間、好ましくは15時間ないし24時間である。上記反応工程2に記載の反応において、化合物〔VI〕またはその塩がR²⁺としてイソ酢酸エチル基(-C(Me)₂CO₂Et)などのようなかさ高い置換基を有する場合のカルバペート体の開環反応は、通常還流下に行われ、反応温度は約100°Cないし約120°Cである。反応時間は、通常約8時間ないし約24時間、好ましくは約12時間ないし約18時間である。また、溶媒としては、

【0060】(1) メタノール、エタノール、プロパンなどのアルコール類、(2) ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3) ベンゼン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシリレンなどの炭化水素類、(4) アセトニトリルなどのニトリル類、(5) N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6) メチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7) ビリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒などがあげられ、溶媒の使用量は、化合物〔VI〕1gに対して、通常約10mlないし約30ml、好ましくは約15mlないし20mlが用いられる。反応工程3は化合物〔VI〕またはその塩をQ¹⁺-X-Q²⁻(Q¹およびXは前記と同意義を示し、Q²⁻はQ²⁺と同意義を示す)またはその塩と反応させることによる化合物〔II〕またはその塩の製造工程を示す。上記反応工程3における反応は、例えば、(1) メタノール、エタノール、プロパンなどのアルコール類、(2) ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3) ベンゼン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシリレンなどの炭化水素類、(4) アセトニトリルなどのニトリル類、(5) N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6) メチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7) ビリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うことができる。なかでも、N、N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒としてあげられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれません水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物〔VI〕1gに対して約5mlないし約20ml、好ましくは、化合物〔VI〕1gに対して約5mlないし約15mlが用いられる。

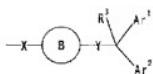
【0061】上記反応工程3に記載の反応は、塩基の存在下で行われてもよく、該塩基としては、(1) 例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2) 例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3) 例えば、トリエチラミン、ビリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4) ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムヒーブトキシドなどの金属アルコロートなどを用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属などを用いられる。なかでも、水素化ナトリウムなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物〔VII〕またはその塩1モルに対して、約1.1モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物〔VII〕またはその塩1モルに対して約1.2モルないし約1.5モルである。上記反応工程3における反応温度は、通常10°Cないし30°C、好ましくは5°Cないし25°Cであり、反応時間は、通常8時間ないし24時間、好ましくは15時間ないし24時間である。上記化合物〔III〕中、R²⁺が水素原子である

場合（例えば、上記反応工程3において、4-メトキシベンジル基が脱保護された化合物など）には、本発明の化合物〔I〕またはその塩は、化合物〔III〕を適當な塩基（好ましくは炭酸カリウムなど）の存在下に、適當な溶媒（好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドなど）中で、必要であればNaIなどを共存せながら、式R²-L¹〔XL〕（式中、R²は前記と同意義（但し水素原子を除く）を示し、L¹はハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素など）を示す。）と反応させる（反応工程4）ことによって製造することができる。

【0062】上記反応工程4において用いられる溶媒としては、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパンオールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ベンゼン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシリレンなどの換化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類などの不活性溶媒などが用いられ、なかでもN,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましく用いられる。これらの溶媒は單独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適當な割合で混合するからしくは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物〔I〕1gに対して約10m lないし約20m l、好ましくは、化合物〔I〕1gに対して約15m lないし約20m lが用いられる。上記反応工程4において用いられる塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキリチウム試薬。(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基。(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基。(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムモーブトキシドなどの金属アルコートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物〔I〕またはその塩1モルに対して約1.1モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物〔I〕またはその塩1モルに対して約1.1モルないし約1.5モルである。上記反応工程4における反応温度は、通常10°Cないし100°C、好ましくは20°Cないし60°Cであり、反応時間は、通常12時間ないし30時間、好ましくは16時間ないし30時間である。

【0063】また、本発明の化合物〔I〕またはその塩のうち、R²が

【化64】

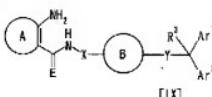


で表される基である場合には、例えば以下の(B法)またはそれに準じた方法によって製造される。

(B法)

式

【化65】

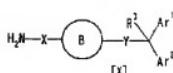


【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩とQ³-C-O-Q⁴（Q³およびQ⁴はそれぞれ脱離基を示す）(5)反応させ閉環反応に供する供する製造法。

【0064】Q³およびQ⁴で表される脱離基としては、前記と同様のものなどが用いられる。B法における閉環反応は、上記A法の反応工程2で表される閉環反応と同様にして行うことができるが、化合物〔IX〕とCDI（通常、化合物〔IX〕1モルに対してCDIを約1.1モルないし1.5モル、好ましくは、化合物〔IX〕1モルに対してCDIを約1.2モル）とをN,N-ジメチルホルムアミド（通常、化合物〔IX〕1gに対してN,N-ジメチルホルムアミドを約10m lないし約20m l、好ましくは、化合物〔IX〕1gに対してN,N-ジメチルホルムアミドを約15m l）中で反応させる方法などが好ましい。

【0065】上記化合物〔IX〕は、上記スキームAに記載の化合物〔IV〕またはその塩と式

【化66】



【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造される(C法)。

【0066】上記化合物〔X〕またはその塩は、例えば、ジャーナルオブヘテロサイクリックケミストリー、第22巻、第1035頁(1985年) (J.Heterocycl.Chem., 22, 1035 (1985))またはケミカルファーマシューティカルブリテン、第37(1)巻、第100頁(1989年) (Chem.Pharm.Bull., 37(1), 100(1989))に記載の方法またはそれに準じた方法により合成できる。上記(C法)において、化合物〔IV〕またはその塩1モルに対して化合物〔X〕またはその塩を、通常約1.1モルないし約1.5モル、好ましくは約1.2モルを用いる。上記

(C法)に記載の反応は、塩基の存在下で行ってもよく、該塩基としては、(1) 例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2) 例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3) 例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4) ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物[IV]またはその塩1モルに対して約1.1モルないし約1.5モルであり、好ましくは化合物[IV]またはその塩に対して約1.2モル量である。

【0067】上記(C法)に記載の反応は、(1) メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2) ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3) ベンゼン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシリレンなどの炭化水素類、(4) アセトニトリルなどのニトリル類、(5) N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6) デジメチルホキシドなどのスルホキシド類、(7) ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒で行うことができる。なかでも、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒としてあげられる。これらの溶媒は単独で用いられるとしてもできるし、また必要な応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれない水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(IV) 1 g に対して約20m lないし約40m l、好ましくは、化合物(IV) 1 g に対して約25m lないし約30m lが用いられる。反応温度は、通常約10°Cないし約100°C、好ましくは約20°Cないし約25°Cである。反応時間は、通常約12時間ないし約36時間、好ましくは約16時間ないし約24時間である。

【0068】かくして得られた化合物(I)またはその塩は、遊離体の場合、定法に従って塩にすることができる、また塩を形成している場合は定法に従って遊離体またはその他の塩にことができる。かくして得られた化合物(I)またはその塩は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、品出。再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I)またはその塩が光学異性体を含む場合は通常の光学分割手段により、R体、S体に分割するこ

ともできる。また、前記本発明の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペブチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していないものよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、置換基を有していないものよいC₁₋₆アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、置換基を有していないものよいフェニルオキシカルボニル、置換基を有していないものよいC₇₋₁₀アラカルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、置換基を有していないものよい4-メトキシフェニルアミン、置換基を有していないものよい4-(4-メトキシ)フェニルアミンまたは置換基を有していないものよい2,4-ジメトキシベンジルアミンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0069】カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有しているものよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、置換基を有しているものよいフェニル、置換基を有しているものよいトリチルまたは置換基を有しているものよいシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシル基の保護基としては、例えば置換基を有しているものよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、置換基を有しているものよいフェニル、置換基を有していないものよいC₇₋₁₀アラカルボニル(例えば、ベンジルなど)、置換基を有していないものよいビラニル、置換基を有していないものよいフランまたは置換基

を有していてもよいシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハログン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-ブロピルなど）、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自身公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドロジン、フェニルヒドロジン、N-メチルチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酚酸バラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0070】また、本発明の化合物（I）またはその塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または弱性アミノ酸との塩などが用いられる。無機塩基との塩の好ましい例として、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金剛塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩、アントモニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好ましい例として、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が用いられる。無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好ましい例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シーウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リノゴ酸、メントスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられる。酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アバガニン酸、グルタミン酸との塩などが用いられる。また、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法にしたがって塩に変換してもよく、また目的物が塩として得られる場合には、常法にしたがって遊離体に変換してもよい。本発明の化合物（I）またはその塩は、水和物であっても無水和物であってもよい。

【0071】本発明の化合物（I）またはその塩は、優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、抗PAF（血小板活性化因子）作用、好酸球化学遊走抑制作用などを有しており、かつ毒性が低い（急性毒性：LD₅₀ > 2 g/kg）ので、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、イヌ、ラット、ウシなど）に対して安全な抗アレルギー剤として使用できる。さらに、化合物（I）またはその塩は、抗ヒスタミン作用と共に好酸球化学遊走抑制作用を併有し、前記哺乳動物における荨麻

疹（例えば、慢性的蕁麻疹など）、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺臓炎などのアレルギー性疾患、湿疹、慢性皮膚炎、乾癬などの皮膚疾患、好酸球性肺炎（PIE症候群）などの呼吸器疾患、喘息（例えば、気管支喘息など）などの治療または予防に用いることができる。なかでもアレルギー性疾患、喘息（例えば、気管支喘息など）、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹（例えば慢性的蕁麻疹など）またはアトピー性皮膚炎などの予防・治療剤として用いられる。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。また、本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物（I）またはその塩以外の他の医薬成分を含有していないともよい。このような医薬活性成分としては、例えば、抗喘息剤（例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、アゼラスチン、セラトログリトナなど）、抗アレルギー剤（例えば、ケトチフェン、テルフレジジン、アゼラスチン、エビナステチナなど）、抗炎症剤（例えば、ジクロフェナカナトリウム、イブプロフェン、インドメタシンなど）、抗腎剤（例えば、セフェキシム、セフジル、オフロキサン、トスフロキサンなど）、抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、イトラコナゾールなど）などが挙げられる。これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。また、活性成分として化合物（I）またはその塩と上記の医薬活性成分を投与する場合、複数の医薬活性成分を単一製剤化して投与してもよく、複数の医薬活性成分をそれぞれ別途製剤化して、同時にまたは時間差をおいて投与してもよい。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコートイング錠を含む）、丸剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、細胞剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏などを用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法など）によって調製される。本発明の製剤において、化合物（I）またはその塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし5.0重量%、さらに好ましくは約0.5ないし2.0重量%程度である。

【0072】具体的には、錠剤の製造法は、医薬品をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、消泡剤などを加え、圧縮成型するかまでは、医薬品をそのまま、または黙形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒をそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型して製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、崩壊剤などを加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法

は、医薬品の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液など、非水性溶剤の場合は通常植物油などに溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、または医薬品の一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。経口用製剤担体としては、例えばデンブン、マンニット、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤などが用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。これらの製剤の投与量は、年齢、体重、症状、投与経路、投与回数などにより異なるが、例えば成人の喘息患者に対して、1日当たり有効成分（化合物（1）またはその塩）に換算して通常約0.1ないし1.0mg/kg、好ましくは約1ないし5.0mg/kg、より好ましくは約1ないし1.0mg/kgを1日1または2回に分割して経口投与するのがよい。

【0073】

【発明の実施の形態】以下に、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限られるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させててもよい。参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてMerck（Merck）社製の60F₂₅₄を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用了。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク製のシリカゲル60（70-230メッシュ）を用いた。室温とあるのは通常約10°Cから35°Cの温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。実施例、参考例における略号の意味は以下の通りである。

NMR：核磁気共鳴スペクトル、Hz：ヘルツ、J：カップリング定数、m：マルチプレット、q：クワルテット、t：トリプレット、d：ダブルett、s：シングルレット、b：ブロード、like：近似。

【0074】

【実施例】参考例1

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド

イソタ酸無水物(10.0 g)をテトラヒドロフラン(150 ml)に懸濁し、これに4-メトキシベンジルアミン(9.61 ml)を滴下した。反応混合物を室温で20時間かせめた後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物の粗結晶(17.8 g、約100%)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点104-105°Cの無色結晶を得た。
IR (Nujor): 3450, 3350, 3300, 1625, 1600, 1580, 1530, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.56 (2H, bs), 6.25 (1H, bs), 6.58-6.73 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.34 (4H, m).

元素分析値: C₁₅H₁₆N₂O₂として

計算値 (%): C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93

実測値 (%): C, 70.19; H, 6.32; N, 11.08

【0075】参考例2

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ニコチンアミド

2-アミノニコチン酸(7.15 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)に懸濁し、冰浴下かきませながら4-メトキシベンジルアミン(8.12 ml)、シアノアリノジエチル(9.2 ml)及びトリエチルアミン(8.66 ml)を順次加えた。反応混合物を室温で15.5時間かせめた後、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(15.9 g、約100%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点165-166°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3420, 3280, 3110, 1620, 1570, 1520, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.21 (1H, bs), 6.37 (2H, bs), 6.58 (1H, dd, J=7.6, 5.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₅H₁₆N₂O₂として

計算値 (%): C, 65.36; H, 5.88; N, 16.33

実測値 (%): C, 65.52; H, 5.93; N, 16.41

【0076】参考例3

3-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ビラジン-2-カルボキサミド

参考例2と同様の方法により、3-アミノビラジン-2-カルボ酸(4.90 g)から題記化合物(5.57 g、61%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点93-95°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3320, 1659, 1595, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.15 (1H, bs).

元素分析値: C₁₅H₁₆N₂O₂ 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 58.42; H, 5.66; N, 20.96

実測値 (%): C, 58.31; H, 5.48; N, 21.26

【0077】参考例4

2-アミノ-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-4-クロロ安息香酸(5.00 g)から題記化合物(8.86 g、47%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点113-115°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3452, 3340, 2933, 1633, 1612, 1575, 151

3, 1488 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=5$.4 Hz), 6.19 (1H, bs), 6.58 (1H, dd, $J=8.4$, 2.0 Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ 0.7 H_2O として

計算値 (%): C, 59.39; H, 5.45; N, 9.23

実測値 (%): C, 59.42; H, 5.53; N, 8.67

【0078】参考例5

2-アミノ-5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド

参考例1と同様の方法により、5-クロロイソアント酸無水物(5.00 g)から題記化合物(4.40 g, 60 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点137-139°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3458, 3357, 3289, 1612, 1579, 1536, 1515, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=5$.4 Hz), 6.20 (1H, bs), 6.63 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.85-6.96 (4H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.6$, 2.4 Hz), 7.24-7.34 (1H, m).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63

実測値 (%): C, 61.82; H, 5.07; N, 9.72

【0079】参考例6

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-4-ニトロベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-4-ニトロ安息香酸(5.00 g)から題記化合物(8.03 g, 97 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点129-131°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3469, 3344, 2935, 1644, 1571, 1513, 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5$.6 Hz), 5.85 (2H, bs), 6.29 (1H, bs), 6.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95

実測値 (%): C, 59.70; H, 4.83; N, 13.59

【0080】参考例7

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-5-ニトロ安息香酸(10.0 g)から題記化合物(13.8 g, 84 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点189-191°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3476, 3360, 3289, 2921, 1622, 1593, 1537, 1514, 1501 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5$.

4 Hz), 6.42 (1H, bs), 6.55 (2H, bs), 6.66 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8$.4 Hz), 8.09 (1H, dd, $J=9.0$, 2.2 Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95

実測値 (%): C, 59.67; H, 5.01; N, 13.91

【0081】参考例8

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチルベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-5-メチル安息香酸(5.00 g)から題記化合物(7.11 g, 80 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点144-145°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3415, 3294, 2914, 1631, 1587, 1513, 1498 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.24 (1H, bs), 6.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8$.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=9.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36

実測値 (%): C, 70.75; H, 6.78; N, 10.30

【0082】参考例9

2-(2-アミノベンズアミド)酢酸メチル

特開平3-181469号記載の合成法に準じて合成した。グリシンメチルエスチル塩酸塩(10.0 g)をテトラヒドロフラン(450 mL)及び水(10.0mL)の混合物に溶解し、これにかきませながらトリエチルアミン(13.1 mL)、続いてイソアント酸無水物(11.8 g)を順次加えた。反応混合物を室温で16時間かきませた後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶液を減圧下に留去して題記化合物の粗結晶(14.0 g, 93 %)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点84-85.5°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3450, 3360, 3340, 1740, 1630, 1600, 1570, 1530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J=5$.0 Hz), 5.57 (2H, bs), 6.58 (1H, bs), 6.63-6.72 (2H, m), 7.24 (1H, ddd, $J=9.0$, 7.6, 1.4 Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.0$, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 57.69; H, 6.81; N, 13.45

実測値 (%): C, 57.57; H, 5.64; N, 13.57

【0083】参考例10

3-(2-アミノベンズアミド)プロピオノ酸エチル

参考例9と同様の方法により、 β -アラニンエチル塩酸塩(10.0 g)から題記化合物(14.5 g, 約100 %)を油状物として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63 (2

H, t, J=6.2 Hz), 3.68 (2H, q, J=5.8 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.53 (2H, bs), 6.60-6.70 (2H, m), 6.74 (1H, bs), 7.20 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.6 Hz).

【0084】参考例11

4-(2-アミノベンズアミド)酢酸エチルエステル

参考例9と同様の方法により、4-アミノ酢酸エチルエステル塩酸塩(10.0 g)から題記化合物(13.3 g, 約98%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-2.02 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.47 (2H, q, J=6.0 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.53 (2H, bs), 6.39 (1H, bs), 6.60-6.72 (2H, m), 7.35 (2H, m).

【0085】参考例12

2-アミノ-N-メチルベンズアミド

イサト酸無水物(10.0 g)をテトラヒドロフラン(200 mL)に懸濁し、かきませながら40%メチルアミンのメタノール溶液(10.0 mL)を滴下した。室温で16時間かきませた後、溶液を減圧下に留して題記化合物(10.3 g, 約100%)を得た。融点78.0-79.0°C(酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)。

IR (KBr): 3450, 3333, 1615, 1580, 1539 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.97 (3H, d, J=5.0 Hz), 6.05 (1H, bs), 6.60-6.72 (2H, m), 7.14-7.32 (2H, m).

元素分析値: C₆H₁₁N₂Oとして

計算値(%): C, 63.98; H, 6.71; N, 18.65

実測値(%): C, 63.44; H, 6.60; N, 18.58

【0086】参考例13

2-アミノ-N-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアミド

参考例12と同様の方法により、tert-ブチルアミン(5.38 g)を用いて題記化合物(13.2 g, 約100%)を合成した。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 4.49 (1H, bs), 5.86 (2H, bs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.13-7.30 (2H, m).

【0087】参考例14

2-アミノ-N-(3-ビリジルメチル)ベンズアミド

参考例12と同様の方法により、3-アミノメチルビリジン(5.99 mL)を用いて題記化合物(12.0 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点117-118°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3337, 1638, 1583, 1528, 1491 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.62 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.54 (2H, bs), 6.50 (1H, bs), 6.58-6.74 (2H, m), 7.15-7.38 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.60 (1H, s).

元素分析値: C₁₂H₁₃N₂Oとして

計算値(%): C, 68.71; H, 5.76; N, 18.49

実測値(%): C, 68.45; H, 5.59; N, 18.45

【0088】参考例15

2-アミノ-N-フェニルベンズアミド

参考例12と同様の方法により、アニリン(5.36 mL)を用いて題記化合物(12.6 g, 約100%)を結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.49 (2H, bs), 6.67-6.77 (2H, m), 7.15 (1H, ddd, J=8.2, 7.4, 0.8 Hz), 7.20-7.31 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.75 (1H, bs).

【0089】参考例16

2-アミノ-N-シクロヘキシリベンズアミド

参考例12と同様の方法により、シクロヘキシリアルアミン(6.73 mL)から題記化合物(11.7 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点152-154°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3478, 3418, 3370, 2934, 2853, 1620, 1588, 1568, 1537, 1489 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.56 (5H, m), 1.56-1.82 (3H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.82-4.02 (1H, m), 5.89 (1H, bs), 6.60-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 7.26-7.60 (1H, m).

元素分析値: C₁₃H₁₆N₂O 0.1H₂Oとして

計算値(%): C, 70.94; H, 8.33; N, 12.73

実測値(%): C, 70.98; H, 8.37; N, 12.70

【0090】参考例17

2-アミノ-N-(3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)アプロピル)ベンズアミド

参考例1と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりに-(3-アミノアプロピル)-4-ジフェニルメトキシペリジンを用いて、イサト酸無水物(2.87 g)から題記化合物(6.19 g, 66%)を合成した。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.98 (6H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.74-2.88 (2H, m), 3.40-3.56 (3H, m), 5.50 (1H, s), 5.61 (2H, bs), 6.59-6.70 (2H, m), 7.12-7.42 (13H, m), 8.38 (1H, b s).

【0091】参考例18

2-アミノ-N-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]ベンズアミド

参考例1を合成したとの同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりに-(4-アミノブチル)-4-ジフェニルメトキシペリジンを用いて、イサト酸無水物(3.18 g)から題記化合物(9.14 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点74.0-75.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3446, 3338, 2941, 1637, 1585, 1533, 1494 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.96 (8H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 3.32-3.50 (3H, m), 5.46 (2H, bs), 5.50 (1H, s), 6.59-6.

70 (3H, m), 7.16-7.40 (11H, m)。

元素分析値: C₂₉H₃₈N₂O₂ 0.3H₂Oとして

計算値(%): C, 75.23; H, 7.75; N, 9.08

実測値(%): C, 75.12; H, 7.65; N, 9.13

【0092】参考例19

2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩(9.22g, 55.0 mmol)をテトラヒドロフラン(250 mL)及び水(25 mL)に懸濁し、かきませながらトリエチルアミン(9.06 mL, 65.0mmol)及びイサト酸無水物(8.16 g, 50.0 mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で15時間、続いて60°Cで2時間かきませた。溶媒を減圧下に留去し、残留物を水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1, v/v)で溶出して題記化合物(5.26 g, 42 %)を融点106°Cの結晶として得た。

IR (KBr): 3471, 3356, 1726, 1644, 1617, 1585 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.47 (2H, bs), 6.61 (1H, bs), 6.62-6.69 (2H, m), 7.16-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=1.4 Hz, 8.0 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₁N₂O₂として

計算値(%): C, 62.38; H, 7.25; N, 11.19

実測値(%): C, 62.23; H, 7.34; N, 11.38

【0093】参考例20

2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸メチル

参考例19と同様の方法により、2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩の代わりに2-アミノイソ酪酸メチル塩酸塩(11.8 g, 77.0 mmol)を用いて、イサト酸無水物(11.4 g, 70 mmol)から題記化合物(7.53 g, 46 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3471, 3356, 1733, 1641, 1616, 1583, 1521 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (6H, s), 3.77 (3H, s), 5.55 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.62-6.69 (2H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=8.3 Hz, 1.5 Hz).

【0094】参考例21

2-(2-アミノ-5-メチルベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩(6.04 g, 36.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)に落し、トリエチルアミン(10.04 mL, 72.0 mmol)を滴下した。室温で15分かきませ、2-アミノ-5-メチル安息香酸(5.15 g, 30.0 mmol)を加えた後、氷冷下シアノリン酸エチルエステル(6.07 mL, 36.0 mmol)を滴下した。同温度で1時間続い室温で15時間かきませた。反応混合物に水を加え、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)で溶出して題記化合物(7.48 g, 88 %)を油

状物として得た。

IR (KBr): 3465, 3358, 2984, 2838, 1725, 1642, 161

3, 1580, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.64 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.60 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.61 (3H, dd, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz).

上記と同様の方法により以下の参考例22ないし24記載の化合物を合成した。

【0095】参考例22

2-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノ-5-ニトロ安息香酸(5.75 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.05 g, 80 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3453, 3343, 2986, 2940, 1725, 1651, 164

5, 1617, 1593, 1526, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.46 (2H, bs), 6.70 (1H, bs), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.09 (1H, dd, J=9.1 Hz, 2.5 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0096】参考例23

2-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.60 g, 10.0 mmol)から題記化合物(2.32 g, 87 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3461, 3362, 2986, 2940, 1725, 1651, 159

3, 1564, 1526 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.24 (2H, bs), 6.59 (1H, bs), 6.62 (1H, dd, J=8.9 Hz, 4.7 Hz), 6.96 (1H, ddd, J=9.0 Hz, 7.9 Hz, 2.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.8 Hz).

【0097】参考例24

2-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノ-4-クロロ安息香酸(5.15 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.48 g, 88 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3465, 3358, 2984, 2938, 1725, 1642, 161

3, 1580, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.64 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.60 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.61 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0098】参考例25

2-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル

参考例19と同様の方法により、4-クロロイサト酸無水物(8.15 g, 40.0 mmol)及び2-アミノイソ酪酸エチル(7.38 g, 44.0 mmol)から題記化合物(4.65 g, 41%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3469, 3356, 2987, 2939, 1724, 1649, 161

7, 1581, 1523, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.65 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.60 (2H, bs), 6.54

(1H, bs), 6.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz).

【0099】参考例26

2,4-ジオキソ-3-(メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

(方法1) 参考例1により得られた2-アミノ-N-(メトキシベンジル)ベンズアミド(17.8 g)及びN,N-カルボニルジイミダゾール(14.9 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)中150°Cで15時間かきませた。冷後、反応混合物を氷水水中に注ぎ、析出した結晶をろ取し、水、メタノール及びエチルエーテルの順で洗浄し乾燥することによって題記化合物(17.0 g, 98 %)を無色結晶として得た。

(方法2) 2-アミノ-N-(メトキシベンジル)ベンズアミド(23.6 g)をビリジン(150 mL)に溶解し、氷浴下かきませながらクロロギ酸エチル(10.6 mL)を滴下した。反応混合物を室温で8時間かきませた後、18.5時間加熱還流した。冷後、氷水中に注ぎ、方法1と同様に処理することにより、題記化合物(25.5 g, 98 %)を無色結晶として得た。

融点 229-230 °C。

IR (Nujor): 1710, 1655, 1600, 1500, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.76 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.2, 6.6, 1.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.0, 1.2 Hz), 9.77 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₃N₃O₃として

計算値 (%): C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92

実測値 (%): C, 67.93; H, 4.83; N, 10.06

【0100】参考例27

2,4-ジオキソ-3-(メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-N-(メトキシベンジル)ニコチンアミド(3.00 g)から題記化合物(2.93 g, 88 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点272-273°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1720, 1660, 1600, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.76 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.54-8.63 (1H, m), 11.49 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₃N₃O₃として

計算値 (%): C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83

実測値 (%): C, 63.17; H, 4.43; N, 14.89

【0101】参考例28

2,4-ジオキソ-3-(メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロアテリジン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-N-(メトキシベンジル)ビラジン-2-カルボキシアミド(1.0 g)から題記化合物(5.98 g, 49 %)を合成した。酢酸

エチルから再結晶して融点233-234°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2971, 1732, 1682, 1611, 1582, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.78 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.2Hz), 8.95 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₃N₃O₃として

計算値 (%): C, 59.15; H, 4.25; N, 19.71

実測値 (%): C, 59.07; H, 4.31; N, 19.51

【0102】参考例29

7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-4-クロロ-N-(メトキシベンジル)ベンズアミド(8.00 g)から題記化合物(7.13 g, 82 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点254-255°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2987, 1714, 1668, 1616, 1600, 1515 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.88 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₃N₃O₃Clとして

計算値 (%): C, 60.67; H, 4.14; N, 8.84

実測値 (%): C, 60.70; H, 4.05; N, 9.07

【0103】参考例30

6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-5-クロロ-N-(メトキシベンジル)ベンズアミド(参考例5)(9.22 g)から題記化合物(7.14 g, 71 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点252-253°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1718, 1662, 1610, 1513, 1479 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 8.11 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.23 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₃N₃O₃Clとして

計算値 (%): C, 60.67; H, 4.14; N, 8.84

実測値 (%): C, 60.65; H, 4.36; N, 9.07

【0104】参考例31

2,4-ジオキソ-3-(メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、2-アミノ-4-(メトキシベンジル)-4-ニトロベンズアミド(参考例6)(5.00 g)から題記化合物(5.17 g, 95 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点244-246°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1722, 1704, 1662, 1633, 1612, 1538, 1513

cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.8 6 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.4$, 2.2Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.01 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 0.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 58.08; H, 4.08; N, 12.70

実測値 (%): C, 57.90; H, 4.02; N, 12.60

【0105】参考例3 2

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,

3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例7により得られた2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロベンズアミド(10.0 g)から題記化合物(9.65 g, 89%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点254-256°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2880, 1721, 1651, 1609, 1541, 1514, 1487 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.8 3 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=8.8$, 2.6Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 11.82 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 58.72; H, 4.00; N, 12.84

実測値 (%): C, 58.67; H, 3.96; N, 12.82

【0106】参考例3 3

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,

3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例2と同様の方法(方法2)により、参考例8により得られた2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチルベンズアミド(7.00 g)から題記化合物(7.97 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点263-265°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2901, 1705, 1661, 1609, 1581, 1512 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.2 0 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=8.0$, 1.8 Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (1H, s), 9.65 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 68.91; H, 5.44; N, 9.45

実測値 (%): C, 68.73; H, 5.31; N, 9.74

【0107】参考例3 4

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例9により得られた2-(2-アミノベンズアミド)酢酸メチル(14.0 g)から題記化合物(13.0 g, 83%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点205-206°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1750, 1710, 1650, 1620, 1590, 1510, 14

 80 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.6 4 (1H, ddd, $J=8.8$, 7.4, 1.4 Hz), 8.13 (1H, d, $J=7$, 8 Hz), 9.75 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96

実測値 (%): C, 56.38; H, 4.42; N, 11.99

【0108】参考例3 5

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例10により得られた3-(2-アミノベンズアミド)プロピオン酸エチル(14.5 g)から題記化合物(14.0 g, 87%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点192-194°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1725, 1715, 1655, 1620, 1600, 1490 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.41 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, dd, $J=8.8$, 7.2, 1.6 Hz), 8.14 (1H, dd, $J=7.8$, 1.4 Hz), 9.69 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 59.51; H, 5.38; N, 10.68

実測値 (%): C, 59.42; H, 5.23; N, 10.81

【0109】参考例3 6

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酪酸エチル

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例11により得られた4-(2-アミノベンズアミド)酪酸エチル(13.3 g)から題記化合物(13.8 g, 94%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点133-135°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3195, 3136, 2977, 1727, 1633, 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.00-2.18 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.04-4.22 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1H, ddd, $J=8.2$, 7.0, 1.2 Hz), 8.13 (1H, dd, $J=7.8$, 0.8 Hz), 9.89 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14

実測値 (%): C, 60.86; H, 5.62; N, 10.21

【0110】参考例3 7

2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例12により得られた2-(2-アミノ-N-メチルベンズアミド)(10.3 g)から題記化合物(5.34 g, 44%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点233-235°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1717, 1669, 1645, 1624, 1599, 1493 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.50 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (1H, ddd, J=8.2, 7.2, 1.0 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.6, 7.2, 1.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.66 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₁N₂O₂として

計算値 (%): C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90

実測値 (%): C, 61.31; H, 4.49; N, 16.01

【0111】参考例38

3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例13により得られた2-アミノ-N-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアミド(10.0 g)から題記化合物(8.73 g, 77 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点218-220°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1715, 1651, 1609, 1489 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (9H, s), 6.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.02 (1H, dd, J=7.0, 1.0 Hz), 9.28 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₁N₂O₂として

計算値 (%): C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84

実測値 (%): C, 66.02; H, 6.44; N, 12.96

【0112】参考例39

2,4-ジオキソ-3-(ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例14により得られた2-アミノ-N-(3-ビリジニルメチル)ベンズアミド(11.7 g)から題記化合物(9.50 g, 78 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点241-243°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3059, 1715, 1669, 1618, 1516, 1508, 1491 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.84 (1H, s), 9.60 (1H, bs s).

元素分析値: C₁₄H₁₁N₂O₂として

計算値 (%): C, 66.40; H, 4.38; N, 16.59

実測値 (%): C, 66.10; H, 4.32; N, 16.64

【0113】参考例40

2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例15により得られた2-アミノ-N-フェニルベンズアミド(12.5 g)から題記化合物(6.96 g, 50 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点287-289°Cの無色

結晶を得た。

IR (KBr): 3200, 1732, 1649, 1607, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18-7.36 (2H, m), 7.46-7.64 (5H, m), 8.16 (1H, d, J=7.4 Hz), 9.46 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₁N₂O₂ 0.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 70.05; H, 4.28; N, 11.67

実測値 (%): C, 69.84; H, 4.25; N, 11.43

【0114】参考例41

3-シクロヘキシリ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例16により得られた2-アミノ-N-シクロヘキシリベンズアミド(11.7 g)から題記化合物(10.8 g, 84 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点236-238°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2835, 2860, 2857, 1732, 1717, 1626, 1597, 1526 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18-2.10 (8H, m), 2.40-2.62 (2H, m), 4.80-5.00 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.60 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.39 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₁N₂O₂ 0.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.83; H, 6.67; N, 11.30

実測値 (%): C, 67.81; H, 6.69; N, 11.26

【0115】参考例42

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例19により得られた2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル(5.01 g, 20.0 mmol)から題記化合物(2.52 g, 46 %)を合成した。

融点 133-134 °C.

IR (KBr): 3265, 3213, 3141, 1720, 1668, 1621, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.89 (6H, s), 4.80 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 10.06 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₄として

計算値 (%): C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14

実測値 (%): C, 60.86; H, 5.64; N, 10.24

(方法2) 参照例19により得られた2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル(6.98 g, 27.9 mmol)をビリジン(30 mL)に溶かし、氷冷下かきまぜながらクロロギ酸エチル(2.94 mL, 30.7 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で2時間かきまぜた後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸水素カリウム水溶液、統いて和希食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をエタノール(150 mL)に溶かし、ナトリウ

ムエチラート(2.09 g, 30.7 mmol)を加えて15時間加熱還流した。濁液を減圧下に留去し、残留物を水で希釈して1N塩酸で中和した。析出した結晶をろ取して題記化合物(6.57 g, 85 %)を無色結晶として得た。

【0116】参考例4 3

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例2と同様の方法(方法2)により、参考例20で得られた2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.52 g, 31.8 mmol)から題記化合物(1.65 g, 20%)を合成した。

融点 158-159 °C.

IR (KBr): 3280, 3210, 3138, 3072, 2997, 2949, 1745, 1718, 1668, 1621, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.89 (6H, s), 3.73 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 10.01 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₄N₂O₄として

計算値(%) : C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68

実測値(%) : C, 59.46; H, 5.30; N, 10.56

【0117】参考例4 4

2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例4 2と同様の方法(方法3)により、参考例21により得られた2-(2-アミノ-5-メチルベンズアミド)イソ酪酸エチル(6.33 g, 23.9 mmol)から題記化合物(5.51 g, 79 %)を合成した。

融点 156-157 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3196, 3169, 3071, 2986, 2938, 1742, 1711, 1661, 1626, 1514 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.87 (6H, s), 2.38 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 9.92 (1H, bs).

元素分析値: C₁₉H₁₆N₂O₄として

計算値(%) : C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65

実測値(%) : C, 61.92; H, 6.29; N, 9.73

【0118】参考例4 5

2-(2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例4 2と同様の方法(方法3)により、参考例22で得られた2-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.04 g, 23.8 mmol)から題記化合物(5.02 g, 66 %)を合成した。

融点 184-185 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3210, 3094, 2988, 2942, 1732, 1682, 1628, 1609, 1537, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.89 (6H, s), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.17 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.47 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.5 Hz), 8.96 (1H, d,

J=2.4 Hz), 10.32 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₄として

計算値(%) : C, 52.34; H, 4.71; N, 13.08

実測値(%) : C, 52.34; H, 4.60; N, 13.16

【0119】参考例4 6

2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例4 2と同様の方法(方法3)により、参考例23で得られた2-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル(2.31 g, 8.6 mmol)から題記化合物(1.19 g, 47 %)を合成した。

融点 167-169 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3280, 3210, 3204, 3129, 3083, 2990, 2940, 1721, 1669, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.88 (6H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.8 Hz, 4.2 Hz), 7.35 (1H, ddd, J=8.8 Hz, 7.9 Hz, 2.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3 Hz, 2.9 Hz), 10.14 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₄Fとして

計算値(%) : C, 57.14; H, 5.14; N, 9.52

実測値(%) : C, 57.01; H, 5.01; N, 9.58

【0120】参考例4 7

2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例4 2と同様の方法(方法3)により、参考例24で得られた2-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.47 g, 26.2 mmol)から題記化合物(7.28 g, 89 %)を合成した。

融点 201-202 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3194, 3110, 3071, 2990, 2934, 2876, 1734, 1715, 1663, 1620, 1601 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.87 (6H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.03 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.77 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₄Clとして

計算値(%) : C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02

実測値(%) : C, 54.06; H, 4.62; N, 9.13

【0121】参考例4 8

2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例4 2と同様の方法(方法3)により、参考例25で得られた2-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル(3.12 g, 11.0 mmol)から題記化合物(1.88 g, 55 %)を合成した。

融点 179-180 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3195, 3043, 2987, 2939, 1720, 1670, 1617, 1500 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.87 (6H,

H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.03 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.08 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₂Clとして

計算値(%) : C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02

実測値(%) : C, 53.99; H, 4.80; N, 9.06

【0122】参考例4 9

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン水素化ナトリウム(60%油性, 0.34 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の懸濁液に参考例2 6で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.0 g)を加え、室温で30分かきませた。これに1-プロモ-3-クロロプロパン(1.05 ml)を加え、さらに13.5時間かきませた。溶液を減圧下に留去し、残渣に1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶液を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物(1.58g, 62%)を得た。酢酸エチルイソブロピューテルから再結晶して融点124-125°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1700, 1645, 1600, 1500 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14-2.30 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.29 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.6, 8, 7.0, 1.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₁N₂O₂Clとして

計算値(%) : C, 63.60; H, 5.34; N, 7.81

実測値(%) : C, 63.52; H, 5.07; N, 7.90

【0123】参考例5 0

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
参考例4 9と同様の方法により、参考例2 6で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.84 g)を1-プロモ-1-クロロブタンと反応させることにより、題記化合物(4.54 g, 71%)を合成した。酢酸エチルより再結晶して融点123-124°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1690, 1645, 1600, 1510, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.00 (4H, m), 3.61 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14-7.30 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.6, 6, 7.0, 1.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: C₁₉H₂₁N₂O₂Clとして

計算値(%) : C, 64.43; H, 5.68; N, 7.51

実測値(%) : C, 64.73; H, 5.80; N, 7.48

【0124】参考例5 1

1-(5-クロロベンチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベ

ンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例4 9と同様の方法により、参考例2 6で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)を5-ブロモ-1-クロロベンタノンと反応させることにより題記化合物(7.54 g, 約1.00 mol)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルより再結晶することにより融点110-111°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1781, 1702, 1658, 1610, 1513, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.68 (2H, m), 1.68-1.94 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.22 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz)

元素分析値: C₂₁H₂₂N₂O₂Clとして

計算値(%) : C, 65.20; H, 5.99; N, 7.24

実測値(%) : C, 64.86; H, 5.93; N, 7.26

【0125】参考例5 2

1-(1-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

水素化ナトリウム(60%油性, 4.34 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(1000 ml)懸濁液に参考例2 6で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(25.5 g)を加え、室温で2時間かきませた。本混合物C1,4ジブロムブタン(21.6 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液を滴下し、室温で19時間かきませた。反応混合物に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶液を減圧下に留去して題記化合物(30.8g, 82%)を得た。酢酸エチルエーテルから再結晶して融点124-125°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2958, 1700, 1656, 1610, 1511, 1482 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.30 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: C₂₀H₂₁N₂O₂Brとして

計算値(%) : C, 57.56; H, 5.07; N, 6.71

実測値(%) : C, 57.52; H, 4.88; N, 6.76

【0126】参考例5 3

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン

参考例4 9と同様の方法により、参考例2 7で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン(500 mg)から題記化合物(525 mg, 83%)を合成した。n-ヘキサン-イソブロピューテルから再結晶して融点 114-115 °Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor) : 1700, 1660, 1590, 1510, 1480 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.32 (2H, m), 3.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.77 (3H, s), 4.50 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d d, J=7.8, 4.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz), 8.64 (3H, dd, J=4.8, 1.8 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₂Brとして

計算値(%) : C, 60.09; H, 5.04; N, 11.68

実測値(%) : C, 59.81; H, 4.95; N, 11.47

【0127】参考例5 4

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン
 参考例5 2と同様の方法により、参考例2 7で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ピリミジン(8.00 g)から題記化合物(12.8 g, 約100 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点80-82°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2962, 1714, 1668, 1600, 1515, 1486 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.02 (4H, m), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, d d, J=7.8, 4.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 8.63 (3H, dd, J=4.8, 1.8 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₂Brとして

計算値(%) : C, 54.56; H, 4.82; N, 10.05

実測値(%) : C, 54.49; H, 4.70; N, 10.08

【0128】参考例5 5

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロアテリン
 参考例5 2と同様の方法により、参考例2 8で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロアテリン(5.77 g)から題記化合物(3.92 g, 46 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点117-119°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2961, 1721, 1672, 1611, 1582, 1547, 1510, 1489 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.04 (4H, m), 3.46 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.25 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₂Brとして

計算値(%) : C, 51.56; H, 4.57; N, 13.36

実測値(%) : C, 51.80; H, 4.44; N, 13.50

【0129】参考例5 6

1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例5 2と同様の方法により、参考例2 9で得られた7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(8.32 g, 約100 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点 107-109 °Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2958, 1708, 1662, 1606, 1583, 1513, 1494 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-2.08 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.77 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=5.2 Hz), 5.19 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₂BrClとして

計算値(%) : C, 53.18; H, 4.46; N, 6.20

実測値(%) : C, 53.76; H, 4.45; N, 6.34

【0130】参考例5 7

1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
 参考例5 2と同様の方法により、参考例3 0で得られた6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(5.35 g, 75 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点146-147°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2958, 1704, 1662, 1610, 1587, 1511, 1490, 1463 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-2.06 (4H, m), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.19 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 8.21 (3H, d, J=2.6 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₂BrCl 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 52.14; H, 4.59; N, 6.08

実測値(%) : C, 52.11; H, 4.24; N, 6.18

【0131】参考例5 8

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
 参考例5 2と同様の方法により、参考例3 1で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(6.84 g)から題記化合物(1.1 g, 約100 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点122-123°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2962, 1710, 1666, 1625, 1598, 1538, 1513, 1469 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.12 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00-8.09 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=9.2 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₀N₂O₂Brとして

計算値(%) : C, 51.96; H, 4.36; N, 9.09

実測値(%) : C, 51.72; H, 4.27; N, 8.96

【0132】参考例59

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例52と同様の方法により、参考例32で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.68 g)から題記化合物(6.05 g, 92 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点143-144°Cの黄色結晶を得た。

IR(KBr): 2961, 1715, 1667, 1615, 1514, 1497 cm⁻¹.

¹H-NMR(¹CDCl₃) δ: 1.82-2.10 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 9.12 (1H, d, J=3.8 Hz).

元素分析値: C₂₁H₂₂N₂O₆Brとして

計算値(%) : C, 51.96; H, 4.36; N, 9.09

実測値(%) : C, 51.85; H, 4.11; N, 9.06

【0133】参考例60

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例52と同様の方法により、参考例33で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(6.21 g, 85 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点164-165°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 2959, 1698, 1659, 1590, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR(¹CDCl₃) δ: 1.80-2.04 (4H, m), 2.40 (3H, s), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 8.04 (1H, s).

元素分析値: C₂₁H₂₂N₂O₆Brとして

計算値(%) : C, 58.48; H, 5.37; N, 6.49

実測値(%) : C, 58.56; H, 5.30; N, 6.52

【0134】参考例61

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

参考例49と同様の方法により、参考例34で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(4.08 g)から題記化合物(1.81 g, 34 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点144-146°Cの無色結晶を得た。

IR(Nujor): 1750, 1700, 1660, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR(¹CDCl₃) δ: 2.16-2.32 (2H, m), 3.69 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.78 (3H, s), 4.32 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.86 (2H, s), 7.24-7.38 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J=8.6, 7.2, 1.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz).

元素分析値: C₁₄H₁₈N₂O₆Clとして

計算値(%) : C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02

実測値(%) : C, 53.80; H, 4.75; N, 9.31

【0135】参考例62

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

参考例49と同様の方法により、参考例34で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(3.00 g)から題記化合物(2.21 g, 53 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点119-120°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 1756, 1704, 1668, 1610, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR(¹CDCl₃) δ: 1.88-2.00 (4H, m), 3.62 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.86 (2H, s), 7.22-7.34 (2H, m), 7.72 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₅H₂₀N₂O₆Clとして

計算値(%) : C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63

実測値(%) : C, 55.01; H, 5.01; N, 8.34

【0136】参考例63

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオノ酸エチル

参考例49と同様の方法により、参考例35で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオノ酸エチル(3.00 g)から題記化合物(1.85 g, 48 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点80-81°Cの無色結晶を得た。

IR(Nujor): 1720, 1690, 1660, 1600 cm⁻¹.

¹H-NMR(¹CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.13-2.35 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.70 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.31 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.41 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.22-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

元素分析値: C₁₅H₂₀N₂O₆Cl₂として

計算値(%) : C, 56.13; H, 5.71; N, 8.18

実測値(%) : C, 55.91; H, 5.40; N, 8.17

【0137】参考例64

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオノ酸エチル

参考例49と同様の方法により、参考例35で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオノ酸エチル(5.00 g)から題記化合物(5.40 g, 80 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点71-72°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 1733, 1699, 1662, 1608, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR(¹CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-1.98 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.60-3.66 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.10-4.23 (2H, m), 4.40 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.16-7.30 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=7.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: C₁₇H₂₂N₂O₆Clとして

計算値(%)：C, 56.43; H, 6.13; N, 7.74

実測値(%)：C, 56.39; H, 5.87; N, 7.70

【0138】参考例6.5

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-醣酸エチル

参考例4.9と同様の方法により、参考例3.6で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-醣酸エチル(8.00 g)から題記化合物(13.8 g, 約100%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.88-2.14 (4H, m), 2.40 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.40-3.56 (2H, m), 4.02-4.22 (6H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, J=8.6, 6.8, 1.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz).

【0139】参考例6.6

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例4.9と同様の方法により、参考例3.7で得られた2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.34 g)から題記化合物(1.34 g, 28%)を合成した。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.32 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.70 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.32 (2H, t, J=1.8 Hz), 7.24-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

【0140】参考例6.7

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例4.9と同様の方法により、参考例3.7で得られた2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.00 g)から題記化合物(1.93 g, 43%)を合成した。醣酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点99-100°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1699, 1652, 1608, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88-2.00 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.58-3.64 (2H, m), 4.14-4.26 (2H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.6 Hz).

元素分析値: C₁₃H₁₈N₂O₃Clとして

計算値(%)：C, 58.54; H, 5.67; N, 10.50

実測値(%)：C, 58.07; H, 5.56; N, 10.39

【0141】参考例6.8

1-(3-クロロプロピル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例4.9と同様の方法により、参考例3.8で得られた3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(3.20 g, 59%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74 (9H, s), 2.12-2.28 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.21 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, J=9.2, 7.4, 1.8 Hz)

z), 8.09 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

【0142】参考例6.9

1-(4-クロロブチル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例4.9と同様の方法により、参考例3.8で得られた3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(7.05 g, 約100%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74 (9H, s), 1.82-2.04 (4H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.03-4.12 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8.4, 7.4, 1.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz).

【0143】参考例7.0

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例5.2を合成したのと同様の方法により、参考例3.9で得られた2,4-ジオキソ-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(1.57 g, 26%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.28 (2H, s), 7.18-7.32 (3H, m), 7.69 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 8.51 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.78 (1H, s).

【0144】参考例7.1

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例5.2と同様の方法により、参考例4.0で得られた2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(8.20 g, 約100%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.16 (4H, m), 3.38-3.54 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.24-7.35 (4H, m), 7.44-7.59 (3H, m), 7.75 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.4 Hz).

【0145】参考例7.2

1-(4-ブロモブチル)-3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例5.2と同様の方法により、参考例4.1で得られた3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(6.84 g, 約100%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-2.12 (12H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.82-5.02 (3H, m), 7.12-7.28 (2H, m), 7.65 (1H, dd, d, J=8.8, 7.0, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) z).

【0146】参考例7.3

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テラ

ヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(2.21 g)から題記化合物(2.86 g, 87 %)を合成した。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して融点113-114°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1741, 1708, 1664, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.85 (6 H, s), 1.87-2.04 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.20 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz).

元素分析値: C: 58.23 N: 6.90

計算値 (%): C: 52.57 H: 5.64 N: 6.80

実測値 (%): C: 52.76 H: 5.52 N: 6.90

【0147】参考例7-4

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸メチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸メチル(1.31 g)から題記化合物(1.37 g, 69 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 1747, 1708, 1662, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85 (6H, s), 1.89-2.02 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.72 (2H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=7.9 Hz, 1.7 Hz).

【0148】参考例7-5

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.58 g)から題記化合物(0.57 g, 67 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2940, 1744, 1705, 1665, 1624, 1595, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.84 (6 H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.04-4.11 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J=1.4 Hz).

【0149】参考例7-6

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.64 g)から題記化合物(0.30 g, 33 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2942, 1742, 1717, 1674, 1615, 1530 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.85 (6 H, s), 1.86-2.05 (4H, m), 3.50 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.12-4.19 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.31 (1 H, d, J=9.2 Hz), 8.51 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.6 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0150】参考例7-7

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.59 g)から題記化合物(0.58 g, 68 %).

IR (KBr): 2986, 2940, 1742, 1709, 1667, 1624, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.84 (6 H, s), 1.85-2.07 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.05-4.12 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=4.0 Hz, 9.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J=9.2 Hz, 7.6 Hz, 3.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.2 Hz, 3.0 Hz).

【0151】参考例7-8

2-[1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.62 g)から題記化合物(0.50 g, 56 %).

IR (KBr): 2984, 2940, 1744, 1713, 1667, 1605 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.83 (6 H, s), 1.85-2.06 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.03-4.10 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.17-7.23 (2H, m, ArH), 8.08 (2H, d, J=8.2 Hz).

【0152】参考例7-9

2-[1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.62 g)から題記化合物(0.62 g, 70 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2940, 1742, 1711, 1667, 1609, 1591 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.83 (6 H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.08 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0153】参考例8-0

2-[1-(3-ブロモプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5と同様の方法により、参考例4で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イ

ル】イソ酔酸エチル(0.55 g, 2.0 mmol)から題記化合物(0.53 g, 67 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2982, 2940, 1742, 1709, 1663, 1609 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.85 (6H, s), 2.22-2.37 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.16-4.27 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m, ArH), 7.64-7.73 (1H, m, ArH), 8.16 (1H, dd, J=8.2 Hz, 1.6 Hz).

【0154】参考例8 1

2-[1-(5-プロモベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酔酸エチル
 参考例5 2 を合成したと同様の方法により、参考例4 2 得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル】イソ酔酸エチル(0.55 g, 2.0 mmol)から題記化合物(0.63 g, 74 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2938, 2867, 1742, 1707, 1665, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.53-2.01 (6H, m), 1.85 (6H, s), 3.43 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.07 (2H, t, J=8.6 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.12-7.27 (2H, m, ArH), 7.62-7.70 (1H, m, ArH), 8.16 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.7 Hz).

【0155】参考例8 2

2-[1-(5-プロモヘキシル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酔酸エチル
 参考例5 2 と同様の方法により、参考例4 2 得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル】イソ酔酸エチル(0.55 g, 2.0 mmol)から題記化合物(0.66 g, 75 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2936, 2863, 1744, 1709, 1663, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.40-1.93 (8H, m), 1.84 (6H, s), 3.42 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.01-4.09 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.12-7.27 (2H, m, ArH), 7.61-7.70 (1H, m, ArH), 8.15 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz).

【0156】参考例8 3

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例4 9 で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.02 g)をアセトニトリル(80 mL)及び水(16 mL)の混合浴媒に溶かし、これに硝酸セリウム(IV)アンモニウム(9.23 g)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で21時間させた後、浴媒を減圧下に留去した。残留物を酔酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、浴媒を減圧下に留去して題記化合物(1.42g, 71 %)を得た。酔酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点183-184°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1690, 1600 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.15-2.30 (2H, m), 3.70 (2H, t,

J=6.2 Hz), 4.29 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.29-7.38 (2H, m), 7.74 (1H, ddd, J=9.0, 7.6, 1.4 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.8, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₁H₁₁N₂O₂Clとして

計算値 (%): C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74

実測値 (%): C, 55.18; H, 4.47; N, 11.70

【0157】参考例8 4

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例8 3 と同様の方法により、参考例5 0 で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.54g)から題記化合物(2.28 g, 74 %)を合成した。酔酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点127-128°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1710, 1660, 1600 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.00 (4H, m), 3.63 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.20-7.34 (2H, m), 7.73 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₂H₁₂N₂O₂Clとして

計算値 (%): C, 57.04; H, 5.19; N, 11.09

実測値 (%): C, 56.97; H, 5.03; N, 11.26

【0158】参考例8 5

1-(5-クロロベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例8 3 と同様の方法により、参考例5 1 で得られた1-(5-クロロベンチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(6.00g)から題記化合物(2.37 g, 57 %)を合成した。酔酸エチルから再結晶して融点162-163°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3170, 3039, 2954, 2864, 1704, 1695, 1610, 1500, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.68 (2H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.12 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, ddd, J=8.4, 6.6, 1.8 Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz).

元素分析値: C₁₃H₁₃N₂O₂Cl 0.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 58.15; H, 5.71; N, 10.43

実測値 (%): C, 57.93; H, 5.73; N, 10.39

【0159】参考例8 6

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例8 3 と同様の方法により、参考例5 2 で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(8.83 g)から題記化合物(5.11 g, 58 %)を合成した。酔酸エチルから再結晶して融点152-153 °Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3176, 3043, 2842, 1704, 1683, 1608, 1482

cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.10 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J=8.4, 7.2, 1.2$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.2, 1.6$ Hz).
元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ 0.2 H_2O として
計算値 (%): C, 47.92; H, 4.49; N, 9.31
実測値 (%): C, 47.94; H, 4.43; N, 9.37

【0160】参考例8 7

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン

参考例8 3と同様の方法により、参考例5 3で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(1.72 g)から題記化合物(918 mg, 80 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点>300°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3150, 1710, 1695, 1670, 1590, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28-2.34 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.49 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 8.46 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J=4.8, 2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 50.12; H, 4.21; N, 17.53

実測値 (%): C, 50.62; H, 3.99; N, 17.38

【0161】参考例8 8

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン

参考例8 3と同様の方法により、参考例5 4で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(15.0 g)から題記化合物(6.10 g, 57 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点139-141°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3043, 1704, 1699, 1600, 1587, 1488 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 8.45 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz), 8.69 (1H, dd, $J=4.68, 1.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 44.32; H, 4.06; N, 14.09

実測値 (%): C, 44.44; H, 4.11; N, 14.03

【0162】参考例8 9

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアテリン

参考例8 3と同様の方法により、参考例5 5で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロアテリン(3.82 g)から題記化合物(1.70 g, 62 %)を合成した。酢酸エチル-エチ

ルエーテルから再結晶して融点154-155°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3196, 3075, 2965, 1715, 1578, 1547, 1489 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.04 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.06 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 40.15; H, 3.71; N, 18.73

実測値 (%): C, 40.33; H, 3.73; N, 18.55

【0163】参考例9 0

1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例8 3と同様の方法により、参考例5 6で得られた1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(6.32 g)から題記化合物(1.94 g, 42 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点180-182°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3163, 3041, 2842, 1699, 1579, 1498 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-2.10 (4H, m), 3.51 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.71 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrCl}$ として

計算値 (%): C, 43.47; H, 3.65; N, 8.45

実測値 (%): C, 43.67; H, 3.67; N, 8.48

【0164】参考例9 1

1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例8 3と同様の方法により、参考例5 7で得られた1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(8.00 g)から題記化合物(3.39 g, 58 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点154-156°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3055, 1699, 1683, 1610, 1583, 1488, 1471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.10 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.14 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=9.0, 2.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.19 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrCl}$ として

計算値 (%): C, 43.47; H, 3.65; N, 8.45

実測値 (%): C, 43.17; H, 3.52; N, 8.27

【0165】参考例9 2

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロアテリン

参考例8 3と同様の方法により、参考例5 8で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロアテリン(11.1 g)から題記化合物(4.14 g, 50 %)を合成した。酢酸エチ

チル-エチルエーテルから再結晶して融点 202-203 °C の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3047, 1720, 1699, 1623, 1594, 1538, 1478 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88-2.16 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.23 (2H, t, J=7.0 Hz), 8.06-8.14 (2H, m), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.81 (1H, bs). 元素分析値: C₁₃H₁₅N₂O₂Brとして

計算値 (%): C, 42.13; H, 3.54; N, 12.28
実測値 (%): C, 42.35; H, 3.67; N, 12.23

【0166】参考例 9 3

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン参考例 8 3 と同様の方法により、参考例 5 9 で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(16.0 g)から題記化合物(5.19 g, 44 %)を結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-2.14 (組, m), 3.51 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.21 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.56 (1H, dd, J=9.6, 2.6 Hz), 8.97 (1H, bs), 9.09 (1H, d, J=2.4 Hz).

【0167】参考例 9 4

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン参考例 8 3 と同様の方法により、参考例 6 0 で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.55 g)から題記化合物(0.90 g, 52 %)を結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.12 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.4, 2 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.86 (1H, bs).

【0168】参考例 9 5

2,4-ジオキソ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

水素化ホウ素リチウム(1.12 g)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶かし、冰水冷下かきまぜながら、参考例 3 4 で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(6.00 g)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で21時間かきまぜた後、1N 硝酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、水洗、メタノール継いでエチルエーテルで洗浄して題記化合物(4.41 g, 84 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点240-242°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3370, 1710, 1660, 1610, 1600, 1510, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.87 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.29 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.55 (1H, t, J

=8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.05 (1H, bs).

元素分析値: C₁₃H₁₅N₂O₂ 0.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 57.74; H, 4.94; N, 13.47

実測値 (%): C, 57.53; H, 5.20; N, 13.52

【0169】参考例 9 6

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エチルベンゾエイト参考例 9 5 で得られた2,4-ジオキソ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.50 g)をビリジン(50.0 mL)に懸濁し、ベンゾイルクロリド(1.55 mL)を滴下した。反応混合物を室温で16時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去し、1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶液を減圧下に留去して題記化合物(3.27 g, 87 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点96-197°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3072, 1720, 1664, 1621, 1608, 1492 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.52-4.59 (2H, m), 4.61-4.69 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.34 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.59 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₁₇H₁₇N₂O₄として

計算値 (%): C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03

実測値 (%): C, 65.26; H, 4.59; N, 9.43

【0170】参考例 9 7

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エチルベンゾエイト参考例 5 2 と同様の方法により、参考例 9 6 で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エチルベンゾエイト(3.27 g)から題記化合物(3.02 g, 65 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点101-102°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2961, 1705, 1661, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.92-2.00 (4H, m), 3.40 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.51-4.66 (4H, m), 7.14-7.30 (2H, m), 7.34-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.69 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₁₇H₁₇N₂O₄Brとして

計算値 (%): C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29

実測値 (%): C, 57.13; H, 4.68; N, 6.38

【0171】参考例 9 8

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸 実施例 4 7 と同様の方法により、参考例 3 4 で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(3.50 g)から題記化合物(3.04 g, 93 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点282-284°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3500-2200, 1717, 1659, 1626, 1510, 1495 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.76 (2H, s), 7.11-7.24 (2H,

m), 7.56 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 11.13 (1H, bs)。

元素分析値: C₁₅H₁₄N₂O₄として
計算値(%) : C, 54.55; H, 3.66; N, 12.72
実測値(%) : C, 54.31; H, 3.60; N, 12.80

【0172】参考例99

2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド
参考例98で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(3.04 g)及びN-メチルフェニチルアミン(2.41 mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(60.0 mL)に溶かし、シアノアリルジエチル(DEPC)(2.65 mL)、続いてトリエチルアミン(2.31 mL)を滴下した。反応混合物を室温で26時間かきました後、冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(2.06 g, 45%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点210-212°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3198, 2932, 1723, 1667, 1493 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (2H, t, J=7.0 Hz, major), 3.00 (3H, s, minor), 3.02 (3H, s, major), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz, minor), 3.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.82 (2H, s, minor), 4.87 (2H, s, major), 7.01 (3H, d, J=8.4 Hz), 7.06-7.54 (8H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 9.37 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₈N₂O₄として

計算値(%) : C, 67.64; H, 5.68; N, 12.45
実測値(%) : C, 67.34; H, 5.74; N, 12.47

【0173】参考例100

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド
参考例52と同様の方法により、参考例99で得られた2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(1.50 g)から題記化合物(1.55 g, 74%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-2.00 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.0 Hz, major), 2.86 (3H, s, minor), 2.90 (3H, s, major), 2.93 (2H, t, J=7.6 Hz, minor), 3.39 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.44-3.58 (2H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.75 (2H, s, minor), 4.79 (2H, s, major), 7.04-7.30 (7H, m), 7.60 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.10-8.20 (1H, m).

【0174】参考例101

ジメチル 3-ニトロフタレート

3-ニトロフタル酸(25.5 g, 0.120 mol)と炭酸カリウム(40.1 g, 0.289 mol)のアセトン(50.0 mL)懸濁液に硫酸ジメチル(27.4 mL, 0.289 mol)を滴下し、反応混合物を21時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エ

チルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物(18.0 g, 63%)を得た。酢酸エチルから再結晶して融点66.0-67.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2955, 1738, 1630, 1613, 1574, 1541 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.69 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.32-8.42 (2H, m).

元素分析値: C₁₀H₁₀N₂O₄として

計算値(%) : C, 50.22; H, 3.79; N, 5.86.
実測値(%) : C, 50.25; H, 3.71; N, 5.94.

【0175】参考例102

ジメチル 3-アミノフタレート

参考例101で得られたジメチル 3-ニトロフタレート(18.0 g, 75.2 mmol)を濃塗酸(50.0 mL)、水(250 mL)、タブノール(250.0 mL)の混合物に溶かし、過剰量の亜鉛粉末を少量ずつ加えた。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を25%アンモニア水で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1, v/v)で溶出して題記化合物(13.1 g, 83%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.20 (2H, bs), 6.78 (1H, dd, J=8.4, 1.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J=7.4, 0.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.0 Hz).

【0176】参考例103

4-ニトロイソフルタル酸

1,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン(10.0 g, 66.2 mmol)をビリジン(65.0 mL)と水(130 mL)の混合物に溶かし、過マンガン酸カリウム(62.7 g, 0.397 mol)を少量ずつ加え、室温で30分かき混ぜた。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下に留去した。残留物にIN塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(12.4 g, 80%)を黄色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0177】参考例104

ジメチル 4-ニトロイソフルタル酸

参考例101と同様の方法により、参考例103で得られた4-ニトロイソフルタル酸(19.8 g, 93.9 mol)から題記化合物(17.0 g, 76%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点84.0-86.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3443, 3118, 2957, 1732, 1539 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析値: C₁₅H₂₁N₃O₃として

計算値(%) : C, 50.22; H, 3.79; N, 5.86.

実測値(%) : C, 50.32; H, 3.71; N, 5.95.

【0178】参考例105

ジメチル 4-アミノイソフタレート

参考例104で得られたジメチル 4-ニトロイソフタレート(17.0 g, 71.2 mmol)、10% バラジウム-炭素(5.0%含水)(7.12 g)、メタノール(100 ml)及びTHF(100 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で20時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液から溶媒を減圧下に留去して題記化合物(12.4 g, 83%)を得た。酢酸エチル-1-ソプロピルエーテルから再結晶して融点125-126°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 3461, 3355, 2953, 1694, 1620, 1590, 1563, 1501 cm⁻¹.

¹H-NMR(DCl₃) δ: 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.40 (2H, bs), 6.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (3H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 8.59 (3H, d, J=1.8 Hz).

元素分析値: C₁₅H₂₁N₃O₄・1.2H₂Oとして

計算値(%) : C, 52.04; H, 5.85; N, 6.07.

実測値(%) : C, 51.75; H, 5.47; N, 6.09.

【0179】参考例106

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸

参考例103と同様の方法により、4-フルオロ-2-メチルニトロベンゼン(14.0 g, 9.02 mmol)から題記化合物(5.12 g, 31%)を黄色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR(DCl₃) δ: 7.36 (3H, dd, J=9.0, 6.2, 2.8 Hz), 7.53 (3H, dd, J=7.6, 2.8 Hz), 8.01 (3H, dd, J=8.8, 4.4 Hz).

【0180】参考例107

メチル 5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート

塩化チオニル(2.41 ml)をメタノール(30.0 ml)に水冷下滴下し、同温度で30分かき混ぜた。参考例106で得られた5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(5.12g, 27.5 mmol)を反応混合物に水冷下加え、15.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1, v/v)で溶出して題記化合物(4.69 g, 96%)を油状物として得た。

¹H-NMR(DCl₃) δ: 3.95 (3H, s), 7.31 (3H, dd, J=8.8, 7.4, 1.4 Hz), 7.39 (3H, dd, J=7.6, 3.0 Hz), 8.03 (3H, dd, J=8.8, 4.4 Hz).

【0181】参考例108

ジエチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニルマロネート

マロン酸ジエチル(8.04 ml, 52.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30.0ml)溶液にtert-ブリキカリウ

M(5.94 g, 52.9 mmol)を加え、これが完全に溶けてから参考例107で得られたメチル 5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート(4.69 g, 26.5 mmol)を加えた。反応混合物を60°Cで25時間かき混ぜた後、水水に注ぎ、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0182】参考例109

3-カルボキシ-4-ニトロフェニル酢酸

参考例108で得られたジエチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニルマロネート、濃塩酸(10.0 ml)及び酢酸(40.0 ml)の混合物を17.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0183】参考例110

メチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル酢酸

参考例101と同様の方法により、参考例109で得られた3-カルボキシ-4-ニトロフェニル酢酸から題記化合物(4.49 g, 67%)を油状物として得た。

¹H-NMR(DCl₃) δ: 3.93 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.97 (2H, s), 7.57 (3H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.65 (3H, d, J=1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz).

【0184】参考例111

メチル 4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルアセテート

参考例102と同様の方法により、参考例110で得られたメチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル酢酸(9.11 g, 36.0 mmol)から題記化合物(5.53 g, 69%)を油状物として得た。

¹H-NMR(DCl₃) δ: 3.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.64 (3H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (3H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.77 (3H, d, J=2.2 Hz).

【0185】参考例112

メチル 2-メチル-2-(3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル)プロピオネート

水素化ナトリウム(60%油性)のN,N-ジメチルホルムアミドの懸濁液に参考例101で得られたメチル 4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルアセテート(4.49 g, 17.7 mmol)を加え、室温で2時間かき混ぜた。これにヨードメタンを加え、さらに18.5時間かき混ぜた。溶媒を減圧下に留去し、残留物に1N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1, v/v)で溶出して題記化合物(4.25 g, 96%)を油状物として得た。

¹H-NMR(DCl₃) δ: 1.63 (6H, s), 3.68 (3H, s), 3.9

4 (3H, s), 7.58 (3H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0186】参考例113

メチル 2-メチル-2-(4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニル)プロピオネート

参考例105と同様の方法により、参考例112で得られたメチル 2-メチル-2-(3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル)プロピオネート (6.39 g, 25.6 mmol) から題記化合物 (4.82 g, 75%) を合成した。n-ヘキサンから再結晶して融点58.0-60.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3482, 3372, 2951, 1730, 1694, 1626, 1590, 1563, 1501 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (6H, s), 3.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.69 (2H, bs), 6.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析値: C₁₈H₁₈N₂O₆として

計算値 (%): C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57.

実測値 (%): C, 62.08; H, 6.92; N, 5.60.

【0187】参考例114

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7カルボキシレート

4-メトキシフェニル酢酸 (11.5 g, 69.4 mmol) をトルエン (200ml) に懸濁し、これにトリエチアルアミン (11.6 ml, 85.2 mmol) 及びジフェニルルテングアジド (17.9 ml, 85.2 mmol) を順次加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、3時間加熱還流した。これに参考例102で得られたジメチル 3-アミノフタレート (13.1 g, 62.4 mmol) を加えさらに20時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残り物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。残り物をシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出して題記化合物 (8.49 g, 40%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.78-6.90 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.52 (1H, bs).

【0188】参考例115

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6カルボキシレート

参考例114と同様の方法により、参考例105で得られたジメチル 4-アミノイソフタレート (12.0 g, 57.4 mmol) から題記化合物 (11.2 g, 57%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点235-237°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3663, 2928, 1734, 1715, 1671, 1624, 1607, 1512, 1489 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.2

1 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 8.84 (1H, d, J=1.4 Hz), 9.77 (1H, b s).

元素分析値: C₁₉H₁₈N₂O₆として

計算値 (%): C, 63.52; H, 4.74; N, 8.23.

実測値 (%): C, 63.29; H, 4.61; N, 8.19.

【0189】参考例116

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7カルボキシレート

参考例114と同様の方法により、ジメチル アミノテフラクトレート (6.29 g, 30.1 mmol) から題記化合物 (4.96 g, 48%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点254-256°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3279, 3007, 2965, 1732, 1709, 1651, 1615, 1601, 1586, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.76 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.39 (1H, bs).

元素分析値: C₁₉H₁₈N₂O₆として

計算値 (%): C, 63.52; H, 4.74; N, 8.23.

実測値 (%): C, 63.05; H, 4.65; N, 8.17.

【0190】参考例117

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

参考例114と同様の方法により、参考例111で得られたメチル 4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルアセテート (5.56 g, 24.9 mmol) から題記化合物 (5.96 g, 68%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.88-6.90 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.35 (1H, bs).

【0191】参考例118

メチル 2-[2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート

参考例114と同様の方法により、参考例113で得られたメチル 2-メチル-2-(4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニル)プロピオネート (4.70 g, 18.7 mmol) から題記化合物 (4.85 g, 61%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.28 (1H, bs).

【0192】参考例119

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキ

シベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

参考例5と同様の方法により、参考例114で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(4.73 g, 13.9 mmol)から題記化合物(4.51 g, 68%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.08 (4H, m), 3.47 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.77 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.16 (2H, s), 6.76-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.4 Hz).

【0193】参考例120

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

参考例5と同様の方法により、参考例115で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート(10.9 g, 32.0 mmol)から題記化合物(12.4 g, 81%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.30 (1H, m), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.91 (1H, d, J=2.2 Hz).

【0194】参考例121

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

参考例5と同様の方法により、参考例116で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(4.96 g, 14.6 mmol)から題記化合物(3.92 g, 56%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.87-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.77 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.82-7.90 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=8.6 Hz).

【0195】参考例122

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

参考例5と同様の方法により、参考例117で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート(5.86 g, 16.5 mmol)から題記化合物(6.61 g, 82%)を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0196】参考例123

メチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート

参考例5と同様の方法により、参考例118で得られたメチル 2-[1-(4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート(4.50 g, 11.8 mmol)から題記化合物(4.77 g, 78%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (6H, s), 1.84-2.08 (4H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0197】参考例124

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート

参考例8と同様の方法により、参考例119で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート(4.51 g, 9.47 mmol)から題記化合物(1.83 g, 54%)を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.12 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.72 (1H, bs).

【0198】参考例125

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

参考例8と同様の方法により、参考例120で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート(12.4 g, 26.0 mmol)から題記化合物(2.71 g, 29%)を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-2.12 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.96 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.57 (1H, bs), 8.88 (1H, s).

【0199】参考例126

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

参考例8と同様の方法により、参考例121で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(3.92 g, 8.23 mmol)から題記化合物(1.78 g, 61%)を合成した。酛酸エチルから再結晶して融点184-185°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3166, 3044, 1726, 1715, 1682, 1622, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.88-2.16 (3H, m), 3.50 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.00 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.45 (1H, bs). Anal. Calcd for C₁₄H₁₅N₂O₂Br · 0.6H₂O: C, 45.94; H, 4.46; N, 7.65. Found: C, 45.89; H, 4.18; N, 7.71.

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₂Br · 0.6H₂Oとして

計算値 (%): C, 45.94; H, 4.46; N, 7.65.

実測値 (%): C, 45.89; H, 4.18; N, 7.71.

【0200】参考例1 2.7

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

参考例8 3と同様の方法により、参考例1 2.2で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート (6.61 g, 13.6 mmol) から題記化合物 (3.16 g, 63%) を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0201】参考例1 2.8

メチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート

参考例5 2と同様の方法により、参考例1 2.3で得られたメチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート (4.77 g, 9.22 mmol) から題記化合物 (2.12 g, 58%) を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点164-165°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3165, 3044, 2841, 1726, 1686, 1620, 1584, 1507, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.64 (6H, s), 1.84-2.08 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.67 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.32 (1H, bs).

元素分析値: C₁₇H₂₁N₂O₂Brとして

計算値 (%): C, 51.40; H, 5.33; N, 7.05.

実測値 (%): C, 51.16; H, 5.38; N, 6.85.

【0202】参考例1 2.9

エチル 6-アミノバレート塩酸塩

参考例1 0.7と同様の方法により、5-アミノ吉草酸 (25.0 g, 0.216 mol) から題記化合物 (51.5 g, 86%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点103-105°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3412, 2980, 1732, 1603, 1495, 1472 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.64-1.92 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.94-3.16 (2H,

bs), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 8.30 (2H, bs).

元素分析値: C₇H₁₅N₂O₂Cl · 0.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 45.82; H, 8.90; N, 7.67.

実測値 (%): C, 45.50; H, 8.52; N, 7.56.

【0203】参考例1 3.0

エチル 6-アミノヘキサノエート塩酸塩

参考例1 0.7と同様の方法により、6-アミノヘキサン酸 (10.0 g, 76.2 mmol) から題記化合物 (15.1 g, ほぼ100%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.38-1.

58 (2H, m), 1.58-1.90 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90-3.12 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.4 Hz), 8.27 (2H, bs).

【0204】参考例1 3.1

エチル 8-アミノオクタノエート塩酸塩

参考例1 0.7と同様の方法により、8-アミノオクタン酸 (5.0 g, 31.4 mmol) から題記化合物 (7.21 g, ほぼ100%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

IR (KBr) : 3374, 3300-2400, 2932, 1736, 1607 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.26-1.52 (6H, m), 1.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 2.29 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90-3.08 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.4 Hz), 8.29 (2H, bs).

【0205】参考例1 3.2

メチル 1-アミノ-1-シクロペンチカルカルボキシレート塩酸塩

参考例1 0.7と同様の方法により、1-アミノ-1-シクロペンチカルボン酸 (25.0 g, 0.216 mol) から題記化合物 (7.21 g, ほぼ100%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点200-202°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3428, 2961, 1746, 1576, 1514 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.16 (8H, m), 3.83 (3H, s), 8.96 (2H, bs).

元素分析値: C₇H₁₅N₂O₂ · HClとして

計算値 (%): C, 46.80; H, 7.85; N, 7.80.

実測値 (%): C, 46.74; H, 7.76; N, 8.05.

【0206】参考例1 3.3

メチル 1-アミノ-1-シクロヘキシカルボキシレート塩酸塩

参考例1 0.7と同様の方法により、1-アミノ-1-シクロヘキシカルボン酸 (15.1 g, 0.106 mol) から題記化合物 (21.8 g, ほぼ100%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点199-201°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3466, 3320-2350, 1744, 1590, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.58-2.22 (8H, m), 3.82 (3H, s), 8.98 (2H, bs).

元素分析値: C₇H₁₅N₂O₂ · HCl · 0.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 48.71; H, 8.38; N, 7.10.

実測値(%) : C, 48.50; H, 8.10; N, 7.39.

【0207】参考例134

エチル 6-(2-アミノベンズアミド)ヘキサエート

参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにエチル 6-アミノヘキサエート塩酸塩(15.1 g, 77.2 mmol)を用いて、題記化合物(18.9 g, 97%)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.34-1.54 (2H, m), 1.55-1.74 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.42 (2H, q, J=6.2 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.49 (2H, bs), 6.12 (1H, bs), 6.60-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 7.31 (1H, d, d, J=8.0, 1.2 Hz).

【0208】参考例135

エチル 8-(2-アミノベンズアミド)オクタノエート

参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにエチル 8-アミノオクタノエート塩酸塩(7.00 g, 31.1 mmol)を用いて、題記化合物(9.82 g, ほぼ100%)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32-1.44 (6H, m), 1.55-1.68 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.40 (2H, q, J=6.2 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.49 (2H, bs), 6.06 (1H, bs), 6.58-6.70 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 7.30 (1H, d, d, J=8.2, 1.6 Hz).

【0209】参考例136

メチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シクロペンチルカルボキシレート

参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにメチル 1-アミノ-1-シクロペンチルカルボキシレート塩酸塩(7.10 g, 39.5 mmol)を用いて、題記化合物(3.05 g, 32%)を合成した。イソプロピルエーテルから再結晶して融点108-109°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3465, 3362, 2953, 1728, 1645, 1614, 1583, 1520 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-1.94 (4H, m), 1.94-2.12 (2H, m), 2.28-2.46 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.47 (2H, b, s), 6.40 (1H, bs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.4 Hz).

元素分析値: C₁₄H₁₈N₂O₃として

計算値(%) : C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68.

実測値(%) : C, 64.19; H, 6.77; N, 10.70.

【0210】参考例137

メチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シクロヘキシリカルボキシレート

参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにメチル 1-アミノ-1-シクロヘキシリカルボキシレート塩酸塩(10.0 g, 51.6 mmol)を用いて、題記化合物(5.88 g, 45%)を合成した。イソプロ

ピルエーテルから再結晶して融点123-124°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3465, 3360, 2942, 2859, 1728, 1644, 1613, 1586 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28-2.20 (10H, m), 3.73 (3H, s), 5.42 (2H, bs), 6.19 (1H, bs), 6.62-6.72 (2H, m), 7.22 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz).

元素分析値: C₁₅H₂₀N₂O₃として

計算値(%) : C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14.

実測値(%) : C, 65.06; H, 7.19; N, 10.11.

【0211】参考例138

エチル 5-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)バレート

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりにエチル 5-アミノバレート塩酸塩(6.54 g, 25.2 mmol)を用いて、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(3.00 g, 19.3 mmol)から題記化合物(4.91 g, 90%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.56-1.80 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.12 (2H, q, J=5.6 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.29 (2H, bs), 6.26 (1H, bs), 6.64 (1H, dd, J=9.2, 4.8 Hz), 6.81 (1H, dt, J=8.0, 2.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz).

【0212】参考例139

エチル 5-(2-アミノ-5-メトキシベンズアミド)バレート

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりにエチル 5-アミノバレート塩酸塩を用いて、2-アミノ-5-メトキシ安息香酸(2.50 g, 15.0 mmol)から題記化合物(3.76 g, 85%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.58-1.80 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.42 (2H, dt, J=6.2, 5.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.35 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.72-6.84 (2H, m).

【0213】参考例140

エチル 5-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)バレート

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりにエチル 5-アミノバレート塩酸塩を用いて、2-アミノ-5-ニトロ安息香酸(4.66 g, 25.6 mmol)から題記化合物(5.39 g, 66%)を合成した。酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶して融点86.0-88.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3238, 2936, 1717, 1615, 1591, 1539, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.58-1.84 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.45 (2H, dt, J,

=6.2 5.8 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.55 (2H, b
s), 6.58-6.70 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.0
9 (1H, dd, J=9.2, 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.6 Hz).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₂O₂として

計算値(%) : C, 54.4; H, 6.1
N, 13.5%.

実測値(%) : C, 54.25; H, 6.32; N, 13.62.

【0214】参考例14-1

エチル 5-(2-アミノ-5-ヒドロキシベンズアミド)バレ
ート

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミ
ンの代わりにエチル 5-アミノバレート塩酸塩を用い
て、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(7.38 g, 48.2 mm
ol)から題記化合物(12.9 g, 96%)を油状物として得
た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用し
た。

【0215】参考例14-2

エチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
-3-ヘキサノエート

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例13
4で得られたエチル 6-(2-アミノベンズアミド)-ヘキサ
ノエート(18.9 g, 67.8 mmol)から題記化合物(19.3
g, 93%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテ
ルから再結晶して融点103-104°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3196, 3132, 2965, 2940, 1730, 1703, 163
0, 1601, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.38-1.
54 (2H, m), 1.60-1.84 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.6 Hz)
z), 4.04-4.20 (4H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.2
4 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.63 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.14
(1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₁₆H₂₂N₂O₂として

計算値(%) : C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20.

実測値(%) : C, 63.15; H, 6.54; N, 9.28.

【0216】参考例14-3

エチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
-3-オクタノエート

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例13
5で得られたエチル 8-(2-アミノベンズアミド)オクタ
ノエート(9.82 g, 32.0 mmol)から題記化合物(8.14
g, 77%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテ
ルから再結晶して融点88-89°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3196, 2930, 1728, 1634, 1601, 1497 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.30-1.
50 (6H, m), 1.58-1.80 (4H, m), 2.28 (2H, t, J=7.6 Hz)
z), 4.06 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.4 Hz)
z), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.4 Hz)
z), 7.62 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.8 Hz)
z).

元素分析値: C₁₈H₂₂N₂O₂として

計算値(%) : C, 65.04; H, 7.28; N, 8.43.

実測値(%) : C, 65.00; H, 7.14; N, 8.55.

【0217】参考例14-4

メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾ
リン-3-イル)-1-シクロヘンチカルボキシレート
参考例2と同様の方法(方法2)により、参考例13
6で得られたメチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シク
ロヘンチカルボキシレート(3.05 g, 11.6 mmol)か
ら題記化合物(1.94 g, 58%)を合成した。酢酸エチル-
イソプロピルエーテルから再結晶して融点164-165°Cの
無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 1719, 1671, 1618, 1609, 1493 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-2.06 (4H, m), 2.46-2.57 (4
H, m), 3.71 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.21
(1H, d, J=8.2 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.06 (1
H, d, J=7.0 Hz).

元素分析値: C₁₅H₁₈N₂O₂として

計算値(%) : C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72.

実測値(%) : C, 63.09; H, 5.55; N, 10.13.

【0218】参考例14-5

メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾ
リン-3-イル)-1-シクロヘキシリカルボキシレート
参考例2と同様の方法(方法2)により、参考例13
7で得られたメチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シク
ロヘキシリカルボキシレート(10.3 g, 37.1 mmol)か
ら題記化合物(5.72 g, 51%)を合成した。酢酸エチル-
イソプロピルエーテルから再結晶して融点145-147°Cの
無色結晶を得た。

IR (KBr): 2938, 1746, 1717, 1667, 1620, 1609, 151
0, 1493 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.88 (6H, m), 2.16-2.30 (2
H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.72 (3H, s), 7.02 (1H,
d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.60 (1H, dd
d, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.
55 (1H, bs).

元素分析値: C₁₆H₂₂N₂O₂として

計算値(%) : C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27.

実測値(%) : C, 63.27; H, 6.04; N, 9.18.

【0219】参考例14-6

エチル 2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒド
ロキナゾリン-3-バレート

参考例2と同様の方法(方法1)により、参考例13
8で得られたエチル 5-(2-アミノ-6-フルオロベンズア
ミド)バレート(4.91 g, 17.4 mmol)から題記化合物
(4.08 g, 76%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピル
エーテルから再結晶して融点131-132°Cの無色結晶を得
た。

IR (KBr): 3193, 1728, 1636, 1512, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.70-7.
82 (4H, m), 2.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.10 (2H, t, J=

7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.8, 4.0 Hz), 7.36 (3H, dt, J=7.6, 3.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.4, 3.0 Hz), 7.79 (1H, bs).

元素分析値: C₁₆H₁₇N₂O₂Fとして

計算値(%) : C, 58.44; H, 5.56; N, 9.09.

実測値(%) : C, 58.36; H, 5.46; N, 9.26.

【0220】参考例147

エチル 2,4-ジオキソ-6メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例143で得られたエチル 5-(2-アミノ-5-メトキシベンズアミド)バレート(3.76 g, 12.8 mmol)から題記化合物(4.91 g, (ほぼ100%)を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.58-1.74 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.96-4.08 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.8, 3.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.77 (1H, bs).

【0221】参考例148

エチル 2,4-ジオキソ-6ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例143で得られたエチル 5-(2-アミノ-5ニトロベンズアミド)バレート(5.33 g, 17.2 mmol)から題記化合物(3.63 g, 63%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点173-174°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3065, 2980, 2944, 1730, 1651, 1626, 1601, 1545, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-1.80 (4H, m), 2.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 8.47 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.96 (1H, bs).

元素分析値: C₁₆H₁₇N₂O₅として

計算値(%) : C, 53.73; H, 5.11; N, 12.55.

実測値(%) : C, 53.64; H, 5.05; N, 12.62.

【0222】参考例149

エチル 2,4-ジオキソ-6ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例143で得られたエチル 5-(2-アミノ-6ヒドロキシベンズアミド)バレート(12.9 g, 46.0 mmol)から題記化合物(3.81 g, 28%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点105-107°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3187, 2949, 1728, 1705, 1692, 1634, 1605, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.58-1.70 (4H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 3.99 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8

Hz), 6.95-7.03 (3H, m), 7.38 (3H, s), 10.45 (1H, bs).

元素分析値: C₁₅H₁₈N₂O₅として

計算値(%) : C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15.

実測値(%) : C, 58.61; H, 5.81; N, 9.20.

【0223】参考例150

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサエート

参考例52と同様の方法により、参考例142で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサエート(7.05 g, 23.2 mmol)から題記化合物(6.90 g, 68%)を油状物として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.34-1.52 (2H, m), 1.62-1.81 (4H, m), 1.86-2.08 (4H, m), 2.31 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.50 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.03-4.22 (6H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.8, 7.2, 1.4Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

【0224】参考例151

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート

参考例52と同様の方法により、参考例143で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート(6.00 g, 18.1 mmol)から題記化合物(8.72 g, (ほぼ100%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.30-1.46 (6H, m), 1.54-1.76 (4H, m), 1.86-2.10 (4H, m), 2.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.38-3.54 (2H, m), 4.00-4.24 (6H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz).

【0225】参考例152

メチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロペンチルカルボキシレート

参考例52と同様の方法により、参考例144で得られたエチル メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1-シクロペンチルカルボキシレート(1.88 g, 6.52 mmol)から題記化合物(1.53 g, 5%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点96-98°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 1744, 1709, 1663, 1495, 1481 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-2.08 (8H, m), 2.33-2.58 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.70 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.12-7.30 (2H, m), 7.67 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.2 Hz).

元素分析値: C₁₉H₂₃N₂O₅Brとして

計算値(%) : C, 53.91; H, 5.48; N, 6.62.

実測値(%) : C, 53.96; H, 5.34; N, 6.47.

【0226】参考例153

メチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカ

ルボキシレート

参考例5と同様の方法により、参考例14で得られたエチルメチル1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1-シクロヘキシカルボキシレート(5.20 g, 17.2 mmol)から題記化合物(8.52 g, ほぼ100%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-2.24 (2H, m), 2.78-2.94 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.04-4.16 (2H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.2 Hz).

【0227】参考例15 4

1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシカルボン酸

参考例109と同様の方法により、参考例153で得られたメチル1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシカルボキシレート(3.52 g, 8.05 mmol)から題記化合物(2.35 g, 69%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.28 (1H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.06-4.17 (2H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.14 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

【0228】参考例15 5

エチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート

参考例5と同様の方法により、参考例146で得られたエチル2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート(3.98 g, 12.9 mmol)から題記化合物(2.46 g, 43%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.66-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.49 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.04-4.20 (6H, m), 7.19 (1H, dd, J=9.2, 4.2 Hz), 7.41 (1H, dt, J=7.2, 3.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.2, 3.0 Hz).

【0229】参考例15 6

エチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート

参考例5と同様の方法により、参考例147で得られたエチル2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート(4.50 g, 14.0 mmol)から題記化合物(3.14 g, 53%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-2.08 (8H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 3.49 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=3.0 Hz).

【0230】参考例15 7

エチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート

参考例5と同様の方法により、参考例148で得られたエチル2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート(5.00 g, 14.9 mmol)から題記化合物(4.10 g, 59%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.85 (4H, m), 1.90-2.08 (3H, m), 2.37 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.50 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.52 (1H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 9.09 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0231】参考例15 8

エチル2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート

参考例149で得られたエチル2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート(3.50 g, 11.8 mmol)のジクロロメタン(35.0 mL)懸濁液(CN, N-ジイソプロピルエーテルアミン(2.05 mL, 17.7 mmol)及び2-メトキシエトキシメチルクロリド(2.02 mL, 17.7 mmol)を水浴下に留め、反応混合物を室温で18時間かき混ぜた。溶液を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶液を減圧下に留去して題記化合物(3.68 g, 79%)を得た。酢酸エチレーチューブから再結晶して融点105-107°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3075, 2911, 1744, 1709, 1661, 1634, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.72-1.80 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.39 (3H, s), 3.55-3.61 (2H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.30 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.76 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.81 (1H, bs).

元素分析値: C₁₉H₂₂N₂O₅として

計算値(%) : C, 57.86; H, 6.64; N, 7.10.

実測値(%) : C, 57.70; H, 6.52; N, 7.35.

【0232】参考例15 9

エチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート

参考例5と同様の方法により、参考例158で得られたエチル2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-パラレート(6.00 g, 15.2 mmol)から題記化合物(4.74 g, 59%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.68-1.80 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.38 (3H, s), 3.49 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.54-3.60 (2H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.04-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.0 Hz).

【0233】参考例160

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート
参考例159で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート (4.74g, 8.95 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.38 mL, 17.9 mmol) を滴下し、反応混合物を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出して題記化合物 (3.31 g, 84%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.68-1.80 (4H, m), 1.86-2.04 (4H, m), 2.32-2.62 (2H, m), 3.48 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.04-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=8.8$, 3.0Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

【0234】参考例161

2-[2-(2-アミノベンズアミド)エトキシ]エタノール

参考例1と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりに2-(2-アミノエトキシ)エタノール (1.44 g, 17.36 mmol) を用いて、題記化合物 (13.8 g, ほぼ10%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.56-3.70 (6H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 5.49 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.60-6.72 (2H, m), 7.21 (1H, ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.4 Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

【0235】参考例162

2-[2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]エタノール

参考例2.6と同様の方法 (方法2) により、参考例161で得られた2-[2-(2-アミノベンズアミド)エトキシ]エタノール (13.8 g, 61.51 mmol) から題記化合物 (6.23 g, 41%) を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点149-151°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3193, 2930, 2880, 1715, 1667, 1622, 1493 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.04 (1H, bs), 3.64-3.76 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.59 (1H, ddd, $J=8.8$, 7.4, 1.4 Hz), 8.08 (1H, dd, $J=8.2$, 1.2 Hz), 10.05 (1H, bs).

元素分析値: $C_{12}H_{14}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ として
計算値 (%): C, 56.78; H, 5.72; N, 11.04.

実測値 (%): C, 56.81; H, 5.64; N, 11.07.

【0236】参考例163

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ酢酸

参考例162で得られた2-[2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]エタノール (6.23 g, 24.9 mmol) のアセトン (300 mL) 溶液に、ジヨーンズ試薬を滴下し、反応混合物を室温で5時間かき混ぜた。過剰のジヨーンズ試薬を2-ブロバノールで分解し、溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物 (5.05 g, 77%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上特異することなく次の反応に使用した。

【0237】参考例164

エチル 2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシアセテート

参考例107と同様の方法により、参考例163で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ酢酸 (5.05 g, 19.1 mmol) から題記化合物 (2.91 g, 52%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点115-116°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3204, 2982, 1717, 1667, 1622, 1494 cm^{-1} .
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.94 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.16 (2H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.38 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J=8.0$, 7.0, 1.0 Hz), 7.61 (1H, ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.4 Hz), 8.11 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6 Hz), 10.06 (1H, bs).

元素分析値: $C_{14}H_{18}N_2O_4$ として

計算値 (%): C, 57.53; H, 5.52; N, 9.58.

実測値 (%): C, 57.43; H, 5.39; N, 9.70.

【0238】参考例165

エチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシアセテート

参考例52と同様の方法により、参考例164で得られたエチル 2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシアセテート (2.81 g, 9.61 mmol) から題記化合物 (1.71 g, 42%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.88 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.10-4.28 (6H, m), 4.38 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 7.18-7.32 (2H, m), 7.69 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 10.06 (1H, bs).

【0239】参考例166

2-(2-アミノ-6-フルオロベンズアミド)イソ酢酸エチル

参考例2.1と同様の方法により、2-アミノ-6-フルオロ安息香酸 (4.75 g, 30.0mmol) から題記化合物 (7.78 g, 97%) を油状物として得た。

IR (KBr) : 3472, 3355, 2986, 1732, 1645, 1626, 1588, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.62 (6H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.87 (2H, bs), 6.29-6.45 (2H, m, ArH), 7.09 (1H, dt, $J=6.6$ Hz, 8.2 Hz), 7.13 (1H, bs).

【0240】参考例167

2-(2-アミノ-4,5ジフルオロベンズアミド)イソ酷酸エチル

参考例21と同様の方法により、2-アミノ-4,5ジフルオロベンズアミド(5.35 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.49 g, 87 %)を油状物として得た。

IR (KBr) : 3463, 3360, 2986, 1725, 1651, 1597, 1574, 1532, 1510 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64 (6H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.45 (1H, bs), 6.44 (1H, dd, $J=12.0$ Hz, 6.6 Hz), 6.48 (1H, bs), 7.18 (1H, dd, $J=10.8$ Hz, 8.6 Hz).

【0241】参考例168

2-(2-アミノ-3-メトキシベンズアミド)イソ酷酸エチル

参考例21と同様の方法により、2-アミノ-3-メトキシベンズアミド(5.12 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.63 g, 91 %)を油状物として得た。

IR (KBr) : 3490, 3360, 2984, 2938, 1732, 1642, 1520 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.74 (2H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.60 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0242】参考例169

2-(3-アミノ-2-ナフタレンカルボキサミド)イソ酷酸エチル

参考例21と同様の方法により、3-アミノ-2-ナフタレンカルボン酸(80 %, 4.68 g, 20.0 mmol)から題記化合物(4.11 g, 68 %)を結晶として得た。

IR (KBr) : 3466, 3364, 3052, 2984, 2938, 1728, 1653, 1609, 1578, 1561, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.16 (2H, bs), 6.83 (1H, bs), 6.98 (1H, s), 7.17-7.25 (1H, m, ArH), 7.35-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91 (1H, s).

【0243】参考例170

2-(2,4ジオキソ-5フルオロ-1,2,3,4テトラヒドロキナツリン-3イル)イソ酷酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例166で得られた2-(2-アミノ-6フルオロベンズアミド)イソ酷酸エチル(7.77 g, 29.0 mmol)から題記化合物(4.34 g, 51 %)を合成した。

融点 168-170 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr) : 3206-2826, 1736, 1719, 1665, 1636, 1603,

1526 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87 (6H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.81-6.93 (2H, m, ArH), 7.53 (1H, dt, $J=8.2$ Hz, 5.2 Hz), 10.21 (1H, brs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ として

計算値 (%): C, 57.14; H, 5.14; N, 9.52

実測値 (%): C, 56.91; H, 5.17; N, 9.51

【0244】参考例171

2-(4ジオキソ-6,7ジフルオロ-1,2,3,4テトラヒドロキナツリン-3イル)イソ酷酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例167で得られた2-(2-アミノ-4,5ジフルオロベンズアミド)イソ酷酸エチル(7.48 g, 26.1 mmol)から題記化合物(8.65 g, 約 100 %)を合成した。

融点 166-168 $^\circ\text{C}$ (エタノールから再結晶) .

IR (KBr) : 3119, 3085, 3000, 2942, 2878, 1736, 1717, 1659, 1640, 1626, 1520, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.86 (6H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=9.8$ Hz, 6.2 Hz), 7.86 (1H, dd, $J=9.6$ Hz, 8.2 Hz), 10.13 (1H, brs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ として

計算値 (%): C, 53.85; H, 4.52; N, 8.97

実測値 (%): C, 53.89; H, 4.49; N, 8.97

【0245】参考例172

2-(2,4ジオキソ-8メトキシ-1,2,3,4テトラヒドロキナツリン-3イル)イソ酷酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例168で得られた2-(2-アミノ-3メトキシベンズアミド)イソ酷酸エチル(7.62 g, 27.2 mmol)から題記化合物(6.99 g, 84 %)を合成した。

融点 144-145 $^\circ\text{C}$ (エタノールから再結晶) .

IR (KBr) : 3208, 2986, 2940, 1743, 1715, 1670, 1661, 1624, 1609, 1516 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.85 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.05-7.17 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, dt, $J=7.4$ Hz, 1.6 Hz), 8.18 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$ として

計算値 (%): C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15

実測値 (%): C, 58.94; H, 5.64; N, 9.27

【0246】参考例173

2-(2,4ジオキソ-1,2,3,4テトラヒドロベンゾ[g]キナツリン-3イル)イソ酷酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例169で得られた2-(3-アミノ-2-ナフタレンカルボキサミド)イソ酷酸エチル(4.10 g, 13.7 mmol)から題記化合物(1.90 g, 42 %)を合成した。

融点 194-197 $^\circ\text{C}$ (エタノールから再結晶) .

IR (KBr) : 3235-2874, 1725, 1698, 1678, 1636, 1611, 1584, 1528 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.93 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.38-7.61 (3H, m, A rrH), 7.81 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.66 (1H, s), 9.50 (1H, bs).

元素分析値: C₁₈H₁₈N₂O₃として

計算値(%) : C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58

実測値(%) : C, 65.98; H, 5.50; N, 8.42

【0247】参考例17 4

2-(6-アミノ-4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例4 5で得られた2-(2,4-ジオキソ-6ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(1.61 g, 5.0 mmol)をエタノール(10 ml)とテトラヒドロフラン(15 ml)の混合溶媒に漬けし、10% バラジウム-炭素(50 % 含水, 0.50 g)の存在下に常温常圧で2時間接触還元反応に付した。触媒を別別した後、濁液を濃縮することにより題記化合物(0.79 g, 54 %)を結晶として得た。

IR (KBr) : 3434, 3358, 3243, 3042, 2940, 1715, 1656, 1636, 1520 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.85 (6H, s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.52 (1H, bs).

【0248】参考例17 5

2-[2,4-ジオキソ-6-(1-ビロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例17 4で得られた2-(6-アミノ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.79 g, 2.71 mmol)、2,5-ジメチキシトリヒドロフラン(0.39 ml, 2.98 mmol)および酢酸(5.0 ml)の混合物を100°Cで1時間かき混ぜた。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1, v/v)で溶出して題記化合物(0.62 g, 67 %)を無色結晶として得た。

融点 194-195 °C.

IR (KBr) : 3210-2876, 1732, 1713, 1663, 1634, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.90 (6H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.38 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.10 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.01 (1H, brs).

元素分析値: C₁₈H₁₈N₂O₃として

計算値(%) : C, 63.33; H, 5.61; N, 12.31

実測値(%) : C, 63.19; H, 5.61; N, 12.11

【0249】参考例17 6

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例4 2により得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(1.31 g, 5.0 mmol)、6規定塩酸(10.0 ml)および酢酸(5.0 ml)の混合物を30分加热煮沸した。冷後、水で希釈し、析出した結晶を汎取し、水で洗浄することにより題記化合物(1.00 g, 81 %)を無色結晶として得た。

融点 227-230 °C.

IR (KBr) : 3275, 2992, 2940, 1748, 1725, 1707, 1656, 1622, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70 (6H, s), 7.13-7.23 (2H, m, ArH), 7.61-7.69 (1H, m, ArH), 7.88 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.2 Hz), 11.35 (1H, s).

元素分析値: C₁₂H₁₂N₂O₃として

計算値(%) : C, 58.06; H, 4.87; N, 11.28

実測値(%) : C, 58.14; H, 4.80; N, 11.25

【0250】参考例17 7

2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸参考例17 6と同様の方法により、参考例4 4で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(2.90 g, 10.0mmol)から題記化合物(2.19 g, 84 %)を合成した。

融点 268-271 °C.

IR (KBr) : 3059, 2994, 2948, 1713, 1671, 1628, 1613, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70 (6H, s), 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.67 (1H, s, ArH), 11.25 (1H, s).

元素分析値: C₁₃H₁₄N₂O₃として

計算値(%) : C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68

実測値(%) : C, 59.37; H, 5.34; N, 10.63

【0251】参考例17 8

2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例17 6と同様の方法により、参考例17 0で得られた2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(3.63 g, 13.0 mmol)から題記化合物(3.21 g, 93 %)を合成した。

融点 258-260 °C.

IR (KBr) : 3069, 3020, 2948, 2905, 2822, 1717, 1671, 1634, 1603, 1528 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.68 (6H, s), 6.89-6.99 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, dt, J=8.2 Hz, 5.4 Hz), 11.48 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₂N₂O₃Fとして

計算値(%) : C, 54.14; H, 4.16; N, 10.52

実測値(%) : C, 54.27; H, 4.21; N, 10.44

【0252】参考例179

2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸

参考例176と同様の方法により、参考例46で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸エチル(8.83 g, 30.0 mmol)から題記化合物(5.48 g, 69 %)を合成した。

融点 249-253 °C.

IR (KBr): 3198, 3090, 2992, 2936, 1721, 1701, 1671, 1630, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.71 (6H, s), 7.20 (1H, dd, J=8.5 Hz, 4.5 Hz), 7.53-7.63 (2H, m, ArH), 11.43 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₁N₂O₂Fとして

計算値 (%): C, 54.14; H, 4.16; N, 10.52

実測値 (%): C, 54.23; H, 4.25; N, 10.51

【0253】参考例180

2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸

参考例176と同様の方法により、参考例171で得られた2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸エチル(6.87 g, 22.0 mmol)から題記化合物(3.29 g, 53 %)を合成した。

融点 242-244 °C.

IR (KBr): 3073, 3009, 2948, 1732, 1717, 1665, 1638, 1624, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (6H, s), 7.09 (1H, dd, J=10.9 Hz, 6.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=10.3 Hz, 8.5 Hz), 11.51 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₁N₂O₂F₂として

計算値 (%): C, 50.71; H, 3.55; N, 9.86

実測値 (%): C, 50.84; H, 3.54; N, 9.68

【0254】参考例181

2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸

参考例176と同様の方法により、参考例172で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸エチル(4.59 g, 15.0 mmol)から題記化合物(3.82 g, 92 %)を合成した。

融点 255-258 °C.

IR (KBr): 3200-2569, 1713, 1665, 1624, 1607, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70 (6H, s), 3.89 (3H, s), 7.13 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.1 Hz, 1.1 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 10.73 (1H, bs).

元素分析値: C₁₃H₁₃N₂O₂として

計算値 (%): C, 56.11; H, 5.07; N, 10.07

実測値 (%): C, 56.47; H, 5.05; N, 10.00

【0255】参考例182

2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナ

ゾリン-3-イル)イソ酢酸

参考例176と同様の方法により、参考例48で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸エチル(7.90 g, 25.4 mmol)から題記化合物(6.43 g, 90 %)を合成した。

融点 256-259 °C.

IR (KBr): 3193-2938, 1719, 1705, 1671, 1611, 1607, 1503 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (6H, s), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6 Hz), 11.49 (1H, s).

元素分析値: C₁₂H₁₁N₂O₂Clとして

計算値 (%): C, 50.99; H, 3.92; N, 9.91

実測値 (%): C, 51.08; H, 3.93; N, 9.85

【0256】参考例183

2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸

参考例176と同様の方法により、参考例47で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸エチル(4.66 g, 15.0 mmol)から題記化合物(3.55 g, 84 %)を合成した。

融点 260-263 °C.

IR (KBr): 3088, 2988, 2946, 2882, 1717, 1698, 1663, 1617, 1605 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (6H, s), 7.17-7.25 (2H, m, ArH), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 11.46 (1H, s).

元素分析値: C₁₂H₁₁N₂O₂Clとして

計算値 (%): C, 50.99; H, 3.92; N, 9.91

実測値 (%): C, 51.03; H, 3.95; N, 9.94

【0257】参考例184

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酢酸

参考例176と同様の方法により、参考例173で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酢酸エチル(1.63 g, 5.00 mmol)から題記化合物(1.37 g, 92 %)を合成した。

融点 273-276 °C.

IR (KBr): 3179-2826, 2668, 2571, 1717, 1710, 1665, 1638, 1588, 1532 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.74 (6H, s), 7.41-7.63 (3H, m, ArH), 7.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.61 (1H, s, ArH), 11.40 (1H, bs).

元素分析値: C₁₅H₁₁N₂O₂として

計算値 (%): C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39

実測値 (%): C, 64.43; H, 4.56; N, 9.48

【0258】参考例185

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸フェニル

参考例176により得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酢酸(0.74 g, 3.0

mmol)、2-ブロモアセトフェノン(0.61 g, 3.0 mmol) フッ化カリウム(0.38 g, 6.6 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物は水で希釈した後、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去することによって題記化合物(0.85 g, 77 %)を無色結晶として得た。

IR(KBr): 3266, 3212, 3069, 2994, 2940, 1750, 1717, 1667, 1620, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 2.00 (6H, s), 5.36 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16-7.24 (3H, m, ArH), 7.27-7.47 (2H, m, ArH), 7.53-7.63 (2H, m, ArH), 7.84-7.88 (2H, m, ArH), 8.01-8.06 (1H, m, ArH), 9.87 (1H, bs).

【0259】参考例186

2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例177で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(1.84 g, 7.00 mmol)から題記化合物(1.91 g, 72 %)を合成した。

融点: 189-191 °C.

IR(KBr): 3280, 3208, 3065, 3031, 2992, 2940, 1750, 1717, 1667, 1628, 1599, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 1.99 (6H, s), 2.38 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.37-7.61 (4H, m, ArH), 7.83-7.88 (3H, m, ArH), 9.54 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₇N₃O₃として

計算値(%): C, 66.31; H, 5.30; N, 7.36

実測値(%): C, 66.25; H, 5.24; N, 7.49

【0260】参考例187

2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例181で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.78 g, 10.0 mmol)から題記化合物(3.99 g, ほぼ100 %)を合成した。

融点: 132-133 °C.

IR(KBr): 3210-2940, 1752, 1715, 1705, 1661, 1624, 1609, 1516 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 1.97 (6H, s), 3.95 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.04-7.17 (2H, m, ArH), 7.41-7.64 (4H, m, ArH), 7.87-7.92 (2H, m, ArH), 8.21 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₇N₃O₃ 0.5*n*HFとして

計算値(%): C, 62.72; H, 5.49; N, 6.36

実測値(%): C, 62.76; H, 5.57; N, 6.43

【0261】参考例188

2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例178で得ら

れた2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.93 g, 11.0 mmol)から題記化合物(3.15 g, 75 %)を合成した。

融点: 179-180 °C.

IR(KBr): 3277, 3227, 3140, 3073, 3029, 2946, 1721, 1701, 1671, 1632, 1601, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 1.99 (6H, s), 5.37 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m, ArH), 7.40-7.61 (4H, m, ArH), 7.82-7.87 (2H, m, ArH), 10.04 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₇N₃O₃ 0.5*n*HFとして

計算値(%): C, 62.50; H, 4.46; N, 7.29

実測値(%): C, 62.18; H, 4.42; N, 7.24

【0262】参考例189

2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例179で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(4.79 g, 18.0 mmol)から題記化合物(3.10 g, 45 %)を合成した。

融点: 192-193 °C (エタノールから再結晶)。

IR(KBr): 3202, 3085, 2998, 2940, 1721, 1705, 1667, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 2.00 (6H, s), 5.36 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J=8.9 Hz, 4.1 Hz), 7.27-7.62 (4H, m, ArH), 7.70 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.8 Hz), 7.83-7.87 (2H, m, ArH).

元素分析値: C₁₄H₁₇N₃O₃ 0.5*n*HFとして

計算値(%): C, 62.50; H, 4.46; N, 7.29

実測値(%): C, 62.25; H, 4.47; N, 7.14

【0263】参考例190

2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例180で得られた2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(3.13 g, 11.0 mmol)から題記化合物(3.61 g, 82 %)を合成した。

融点: 174-176 °C (エタノールから再結晶)。

IR(KBr): 3212, 3088, 3004, 2949, 2876, 1748, 1717, 1701, 1663, 1640, 1628, 1518, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 1.99 (6H, s), 5.39 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J=6.2 Hz, 9.6 Hz), 7.41-7.63 (3H, m, ArH), 7.77-7.89 (3H, m, ArH), 10.13 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₇N₃O₃ F₂として

計算値(%): C, 59.70; H, 4.01; N, 6.96

実測値(%): C, 59.55; H, 4.14; N, 6.96

【0264】参考例191

2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例182で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ

キナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.83 g, 10.0 mmol)から題記化合物(3.12 g, 79 %)を合成した。

融点 197-199 °C.

IR (KBr): 3200, 3073, 3031, 2994, 2938, 1748, 1717, 1667, 1618, 1599 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.99 (6H, s), 5.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40-7.63 (4H, m, ArH), 7.82-7.86 (2H, m, ArH), 7.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.95 (1H, bs).

元素分析値: C₂₂H₁₇N₂O₃Clとして

計算値 (%): C, 59.93; H, 4.28; N, 6.99

実測値 (%): C, 59.84; H, 4.27; N, 6.94

【0265】参考例1 9 2

2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェニル

参考例1 8 5と同様の方法により、参考例1 8 3で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.83 g, 10.0 mmol)から題記化合物(3.16 g, 79 %)を合成した。

融点 203-204 °C.

IR (KBr): 3258, 3210-2936, 1732, 1719, 1701, 1672, 1618, 1601 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.00 (6H, s), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.5 Hz), 7.41-7.63 (3H, m, ArH), 7.85-7.89 (2H, m, ArH), 7.95 (1H, d, J=8.6 Hz).

元素分析値: C₂₂H₁₇N₂O₃Clとして

計算値 (%): C, 59.93; H, 4.28; N, 6.99

実測値 (%): C, 59.96; H, 4.14; N, 7.02

【0266】参考例1 9 3

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェニル

参考例1 8 5と同様の方法により、参考例1 8 4で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸(1.19 g, 4.00 mmol)から題記化合物(1.52 g, 91 %)を合成した。

融点 184-185 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3280, 3059, 2990, 2938, 1750, 1717, 1669, 1638 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.06 (6H, s), 5.38 (2H, s), 7.31-7.60 (6H, m, ArH), 7.75-7.93 (4H, m, ArH), 8.61 (1H, s, ArH), 9.65 (1H, bs).

元素分析値: C₂₂H₁₇N₂O₃0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 68.33; H, 5.28; N, 6.37

実測値 (%): C, 68.37; H, 4.97; N, 6.55

【0267】参考例1 9 4

2-[1-(4-プロモチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5 2と同様の方法により、参考例1 7 4で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ

キナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.61 g, 2.00 mmol)から題記化合物(0.55 g, 62 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2982, 2942, 1744, 1707, 1663, 1603 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.82 (6H, s), 1.88-2.00 (4H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.11-4.25 (4H, m), 7.17-7.20 (2H, m, ArH), 7.71-7.76 (1H, m, ArH).

【0268】参考例1 9 5

2-[1-(4-ブロモチル)-2,4-ジオキソ-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例5 2と同様の方法により、参考例1 7 5で得られた2-[2,4-ジオキソ-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル (0.41g, 1.20 mmol)から題記化合物(0.45 g, 79 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2940, 1740, 1707, 1663, 1516 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.86 (6H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.38 (2H, t, J=2.0 Hz), 7.11 (2H, t, J=2.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.8 Hz).

【0269】参考例1 9 6

2-[1-(4-ブロモチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェニル

参考例5 2と同様の方法により、参考例1 8 5で得られた2-[2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェニル(0.85 g, 2.30 mmol)から題記化合物(0.55 g, 48 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2940, 1752, 1705, 1661, 1609 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.85-2.03 (4H, m), 1.97 (6H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.15-7.28 (2H, m, ArH), 7.43-7.71 (4H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH), 8.16 (1H, dd, J=8.0 Hz, 1.4 Hz).

【0270】参考例1 9 7

2-[1-(4-ブロモチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェニル

参考例5 2と同様の方法により、参考例1 8 6で得られた2-[2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェニル(1.71 g, 4.50 mmol)から題記化合物(1.33 g, 57 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2940, 1752, 1703, 1661, 1624, 1595, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.82-2.05 (4H, m), 1.96 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.05-4.13 (2H, m), 5.36 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.63 (4H, m, ArH), 7.89-7.96 (4H, m, ArH).

【0271】参考例198

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例187で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(3.17g, 8.00 mmol)から題記化合物(1.45 g, 34 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2942, 1752, 1703, 1659, 1601 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88-2.00 (4H, m), 1.95 (6H, s), 3.42-3.48 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.20-4.27 (2H, m), 5.34 (2H, s), 7.18-7.20 (2H, m, ArH), 7.42-7.92 (6H, m, ArH).

【0272】参考例199

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例188で得られた2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.69g, 7.00 mmol)から題記化合物(1.81 g, 50 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2942, 1752, 1703, 1671, 1618, 1597 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88-2.04 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.88-7.00 (2H, m, ArH), 7.43-7.66 (4H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH).

【0273】参考例200

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例189で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.88g, 7.50 mmol)から題記化合物(1.72 g, 44 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2940, 1752, 1705, 1663, 1624, 1599, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.03 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.10 (2H, dt, J=7.1 Hz, z, 1.4 Hz), 5.37 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J=9.2 Hz, 4.0 Hz), 7.35-7.61 (4H, m, ArH), 7.83 (1H, dd, J=8.3 Hz, 3.1 Hz), 7.89-7.93 (2H, m, ArH).

【0274】参考例201

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例190で得られ

た2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(3.22 g, 8.00 mmol)から題記化合物(1.95 g, 45 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1709, 1667, 1636, 1607, 1524 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.83-2.03 (4H, m), 1.95 (6H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 4.01-4.08 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=11.2 Hz, 6.0 Hz), 7.44-7.64 (3H, m, ArH), 7.88-8.00 (3H, m, ArH).

【0275】参考例202

2-[1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル
 参考例52と同様の方法により、参考例191で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.81 g, 7.00 mmol)から題記化合物(2.09 g, 56 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1707, 1665, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.05 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.05-4.14 (2H, m), 5.36 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.64 (4H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH), 8.12 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0276】参考例203

2-[1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル
 参考例52と同様の方法により、参考例192で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.81 g, 7.00 mmol)から題記化合物(1.78 g, 48 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2940, 1752, 1709, 1667, 1605 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.05 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.48 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.04-4.14 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.18-7.24 (2H, m, ArH), 7.43-7.62 (3H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0277】参考例204

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例193で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(1.25 g, 3.00 mmol)から題記化合物(0.93 g, 56 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2940, 1752, 1705, 1663, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95-2.10 (10H, m), 3.51 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.17-4.25 (2H, m), 5.38 (2H, s), 7.42

-7.66 (4H, m, ArH), 7.85-7.98 (4H, m, ArH), 8.76 (1H, s, ArH).

【0278】参考例205

5-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフェンカルボキサミド)吉草酸エチル

3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフェンカルボン酸(4.30 g, 20.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に冰水冷下きまぜながら塩化オキザリル(2.09 mL, 24.0 mmol)を滴下し、室温で1.5時間かきませた後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、5-アミノ吉草酸エチル塩酸塩(4.36 g, 24.0 mmol)、次いでトリエチルアミン(8.36 mL, 60.0 mmol)を冰水冷下きまぜながら少量ずつ加えた。反応混合物を室温で1時間かきませ、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)した後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1, v/v)で溶出して題記化合物(7.04 g, ほぼ100%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3360, 3280, 2980, 2938, 1732, 1624, 1574, 1537 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.58-1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.36-3.46 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.82 (1H, bs), 7.29 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.30 (1H, bs).

【0279】参考例206

2-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフェンカルボキサミド)イソ酢酸エチル

参考例21と同様の方法により、3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフェンカルボン酸(6.46 g, 30.0 mmol)から題記化合物(8.20 g, 83%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3347, 3287, 2984, 2938, 1732, 1626, 1574, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.66 (6H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.27 (1H, bs), 7.30 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.18 (1H, bs).

【0280】参考例207

5-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル)吉草酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例205で得られた5-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフェンカルボキサミド)吉草酸エチル(6.85 g, 20.0 mmol)から題記化合物(4.36 g, 74%)を合成した。

融点 116-117 °C.

IR (KBr): 3250, 3204, 3098, 3085, 2978, 2955, 2874, 1717, 1636, 1578, 1543 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69-1.

77 (4H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 4.04-4.17 (4H, m), 6.94 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=5.2 Hz), 1.072 (1H, bs).

元素分析値: C₁₃H₁₆N₂O₄Sとして

計算値 (%): C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45

実測値 (%): C, 52.69; H, 5.23; N, 9.46

【0281】参考例208

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル)イソ酢酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例206で得られた2-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフェンカルボキサミド)イソ酢酸エチル(8.19 g, 24.9 mmol)から題記化合物(2.30 g, 33%)を合成した。

融点 156-157 °C.

IR (KBr): 3280, 3225, 3110, 2988, 2938, 1713, 1651, 1582, 1537 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.86 (6H, s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.31 (1H, bs).

元素分析値: C₁₃H₁₆N₂O₄Sとして

計算値 (%): C, 51.05; H, 5.00; N, 9.92

実測値 (%): C, 51.20; H, 4.92; N, 10.03

【0282】参考例209

5-(1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル)吉草酸エチル

参考例42と同様の方法により、参考例207で得られた5-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル)吉草酸エチル(2.07 g, 7.00 mmol)から題記化合物(2.34 g, 78%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3102, 2959, 2868, 1732, 1699, 1659, 1651, 1568 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68-1.73 (4H, m), 1.92-1.96 (4H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.04-4.17 (6H, m), 6.96 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=5.2 Hz).

【0283】参考例210

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]イソ酢酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例208で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル)イソ酢酸エチル(0.85 g, 3.00 mmol)から題記化合物(1.09 g, 87%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3106, 2986, 2938, 2903, 2870, 1740, 1701, 1659, 1574 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.84 (6H, s), 1.89-1.97 (4H, m), 3.47 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.71 (1H, d, J=5.4 Hz).

【0284】実施例1

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジニル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
参考例8 3で得られた1-[3-クロロプロピル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)、4-ジフェニルメトキシペリジン(1.68 g)、トリエチラミン(0.88 mL)、ヨウ化ナトリウム(691 mg)及びセトニトリル(50 mL)の混合物を23時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(845 mg, 43 %)を得た。酢酸エチルマスチノールから再結晶して融点149-151°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1690, 1680, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-2.00 (6H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 7.68 (1H, ddd, $J=8.6$, 7.2, 1.4 Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 72.78; H, 6.74; N, 8.78

実測値 (%): C, 72.87; H, 6.69; N, 8.86

【0285】実施例2

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジニル]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
実施例1と同様の方法により、1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(化合物8 6) (1.00 g)から題記化合物(891 mg, 47 %)を合成した。

融点 131-133 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)。

(方法4) 参考例8 6で得られた 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)、4-ジフェニルメトキシペリジン(5.40 g)、トリエチラミン(2.81 mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)の混合物を室温で28時間かきませた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して、題記化合物(5.98 g, 92 %)を得た。酢酸エチルから再結晶して融点131-133°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1683, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.82 (6H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.12 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.42 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.4$, 6.8, 1.6 Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.2$, 1.2 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 1.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 71.58; H, 7.05; N, 8.35

実測値 (%): C, 71.20; H, 6.58; N, 8.58

【0286】実施例3

2,4-ジオキソ-1-[5-(4-ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジニル]ベンチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
実施例1と同様の方法により、参考例8 5で得られた1-(5-クロロベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.77 g)から題記化合物(2.18 g, 66 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶することにより、融点173-174°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1698, 1609, 1483 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-2.00 (10H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.08 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.16-7.38 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.4 Hz), 8.21 (1H, dd, $J=7.4$, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 0.3H₂Oとして

計算値 (%): C, 74.02; H, 7.13; N, 8.35

実測値 (%): C, 73.81; H, 7.07; N, 8.17

【0287】実施例4

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩
実施例1と同様の方法で、4-ジフェニルメチルキシペリジンの代わりに1-(4-ジフェニルメチル)ビペラジンを用いて、参考例8 4で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)から題記化合物の遊離塩(860 mg, 46 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 1698, 1609, 1485, 1451 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.80 (6H, m), 2.36-2.58 (8H, m), 4.11 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.25 (1H, s), 7.23-7.46 (12H, m), 7.60 (1H, ddd, $J=8.8$, 7.4, 1.4 Hz), 8.19 (1H, dd, $J=7.8$, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 0.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 73.76; H, 6.92; N, 11.87

実測値 (%): C, 73.61; H, 6.80; N, 11.75

本品(660 mg)を4N 塩化銀の酢酸エチル溶液で再結晶することにより、題記化合物(599 mg, 79 %)を得た。融点 161-163 °C (酢酸エチルから再結晶)。

IR (KBr): 3600-2740, 1697, 1683, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.10 (8H, m), 3.16-3.32 (2H, m), 3.38-3.66 (4H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.05 (1H, s), 7.15-7.50 (12H, m), 7.72 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.83 (2H, bs), 8.13 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 9.29 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 60.88; H, 6.59; N, 9.79

実測値 (%): C, 60.75; H, 6.40; N, 9.65

【0288】実施例5

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルヒドロキシメチルペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
実施例2と同様の方法(方法4)で、4-ジフェニルメト

キシビペリジンの代わりに4-ジフェニルヒドロキシメチルペリジンを用い、参考例8-6で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(900 mg)から題記化合物(1.07 g, 83 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点187-189°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2940, 1685, 1608, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46-1.86 (7H, m), 1.90-2.06 (3H, m), 2.39 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.34-2.54 (1H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.10-7.50 (12H, n), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz).

元素分析値: C₂₉H₃₃N₂O₂ 0.3H₂Oとして

計算値 (%): C, 73.15; H, 6.96; N, 8.53

実測値 (%): C, 72.97; H, 6.79; N, 8.28

【0289】実施例6

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例8-7で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(800 mg)から題記化合物の遊離塩基(110 mg, 7.0 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.88 (2H, m), 1.89-2.12 (4H, m), 2.28-2.44 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.76-2.90 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 4.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.48 (1H, s), 7.14-7.38 (11H, m), 8.42 (1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz), 8.64 (1H, dd, J=4.8, 2.0 Hz).

本品(130 mg)を4N 塩酸水素の酢酸エチル溶液で再結晶して題記化合物(86 mg, 57 %)を無色結晶として得た。融点 131-133 °C。

IR (KBr): 1705, 1601, 1489 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.94-2.10 (2H, m), 2.34-2.58 (4H, m), 3.00-3.22 (4H, m), 3.33-3.48 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.23 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.42 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 8.35-8.48 (2H, m), 8.67 (1H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 11.96 (1H, bs).

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₂ 2HCl 1.0H₂Oとして

計算値 (%): C, 59.89; H, 6.10; N, 9.98

実測値 (%): C, 59.68; H, 5.95; N, 10.05

【0290】実施例7

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン 塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例8-8で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩基(1.30 g, 53 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して、融点167-169°Cの無色結晶を得た。

品を得た。

IR (KBr): 1701, 1601, 1588, 1489, 1462 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.98 (8H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.51 (1H, s), 7.18-7.40 (11H, m), 8.42 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 8.66 (1H, dd, J=4.8, 2.2 Hz).

元素分析値: C₂₉H₃₃N₂O₂ 0.3H₂Oとして

計算値 (%): C, 71.09; H, 6.71; N, 11.43

実測値 (%): C, 71.06; H, 6.64; N, 11.19

本品(500 mg)を4N 塩酸水素の酢酸エチル溶液から再結晶して、題記化合物(413 mg, 72 %)を融点121-123°Cの無色結晶として得た。

IR (KBr): 1695, 1602, 1490 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-2.14 (6H, m), 2.36-2.58 (2H, m), 2.96-3.20 (4H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.43 (1H, s), 7.18-7.44 (10H, m), 8.39-8.43 (2H, m), 8.64-8.72 (1H, m), 12.16 (1H, bs).

元素分析値: C₂₉H₃₃N₂O₂ 2HClとして

計算値 (%): C, 62.48; H, 6.15; N, 10.05

実測値 (%): C, 62.29; H, 6.48; N, 10.48

【0291】実施例8

2,4-ジオキソ-8-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロアテリジン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例8-9で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロブチリジン(1.36 g)から題記化合物(1.47 g, 6.7 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点157-159°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2945, 1708, 1598, 1546, 1490 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.84 (4H, m), 1.84-2.02 (4H, m), 2.14-2.34 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.74-2.88 (4H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.50 (1H, s), 7.18-7.38 (10H, m), 8.56 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値: C₂₉H₃₃N₂O₂ 0.4H₂Oとして

計算値 (%): C, 68.25; H, 6.50; N, 14.21

実測値 (%): C, 68.28; H, 6.41; N, 14.15

【0292】実施例9

7-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例9-0で得られた1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物(1.51 g, 64 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点169-171°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1699, 1607, 1580, 1495, 1456 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-2.02 (8H, m), 2.05-2.24 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.72-2.86 (2H, m),

3.38-3.54 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 8.12 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: C₁₉H₃₂N₂O₂Clとして

計算値 (%): C, 69.55; H, 6.23; N, 8.11

実測値 (%): C, 69.15; H, 6.23; N, 8.01

【0293】実施例10

6-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例9 1で得られた1-(4-プロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物(2.02 g, 86 %)を合成了。酢酸エチルから再結晶して融点209-210°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1699, 1611, 1582, 1491, 1468 cm⁻¹.

¹H-NMR ((CDCl)₃) δ: 1.56-1.86 (6H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.04-2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.44 (11H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.2, 6.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.6 Hz)

元素分析値: C₂₀H₃₂N₂O₂Cl 0.4H₂Oとして

計算値 (%): C, 68.60; H, 6.29; N, 8.00

実測値 (%): C, 68.60; H, 6.22; N, 7.93

【0294】実施例11

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例9 2で得られた1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(4.91 g, 79 %)を合成了。酢酸エチルから再結晶して融点214-215°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2947, 1695, 1627, 1594, 1538, 1455 cm⁻¹.
¹H-NMR ((CDCl)₃) δ: 1.60-2.00 (8H, m), 2.09-2.23 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.74-2.88 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.52 (1H, s), 7.18-7.38 (10H, m), 8.02-8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

元素分析値: C₂₀H₃₂N₂O₃ 1.0H₂Oとして

計算値 (%): C, 65.92; H, 6.27; N, 10.25

実測値 (%): C, 65.68; H, 5.98; N, 10.21

【0295】実施例12

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例9 3で得られた1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(6.96 g, 90 %)を合成了。酢酸エチルから再結晶して融点211-213°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1706, 1614, 1529, 1494 cm⁻¹.

¹H-NMR ((CDCl)₃) δ: 1.56-2.04 (8H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.73-2.86 (2H, m),

3.40-3.56 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.60 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.51 (1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 9.05 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析値: C₂₁H₃₂N₂O₃ 0.3H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.48; H, 6.15; N, 10.49

実測値 (%): C, 67.34; H, 6.04; N, 10.31

【0296】実施例13

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例9 4で得られた1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(94 mg)から題記化合物(627 mg, 42 %)を合成了。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点180-182°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1699, 1627, 1612, 1587 cm⁻¹.

¹H-NMR ((CDCl)₃) δ: 1.54-1.84 (6H, m), 1.86-2.02 (2H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.99 (1H, s).

元素分析値: C₂₁H₃₀N₂O₂ 0.8H₂Oとして

計算値 (%): C, 72.72; H, 7.20; N, 8.21

実測値 (%): C, 72.48; H, 6.83; N, 8.06

【0297】実施例14

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

実施例1と同様の方法により、参考例6 1で得られた2,4-ジオキソ-1-(3-クロロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(2.00 g)から題記化合物(1.93 g, 55 %)を合成了。酢酸エチル-エチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して融点109-110°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1745, 1700, 1660, 1600, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR ((CDCl)₃) δ: 1.95-2.12 (2H, m), 2.30-2.58 (4H, m), 3.02-3.30 (6H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=4.4Hz), 4.84 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.16-7.48 (12H, m), 7.79 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₂₂H₃₂N₂O₃として

計算値 (%): C, 70.96; H, 6.51; N, 7.76

実測値 (%): C, 70.87; H, 6.31; N, 7.85

【0298】実施例15

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

実施例1と同様の方法により、参考例6 2で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(2.00 g)から題記化合物(3.06

g, 84 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点91-93°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 2810, 1756, 1710, 1668, 1610, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.56-2.02 (8H, m), 2.06-2.23 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=9.0 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.85 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, J=8.6, 7.2, 1.4 Hz), 8.24 (1H, d, d, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 71.33; H, 6.71; N, 7.50

実測値 (%): C, 70.98; H, 6.67; N, 7.56

【0299】実施例16

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アロビオン酢酸エチル

実施例1と同様の方法により、参考例6 3で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アロビオン酢酸エチル (1.85 g)から題記化合物 (2.11 g, 68 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.65-2.00 (6H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.71 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.67-2.82 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.08-4.22 (4H, m), 4.40 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 7.4, 1.0 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz).

【0300】実施例17

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アロビオン酢酸エチル塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例6 4で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アロビオン酢酸エチル (2.50 g)から題記化合物の遊離塩 (2.86 g, 69 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.54-2.00 (8H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.66-2.74 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.06-4.20 (4H, m), 4.40 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, t, J=7.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.2 Hz).

本品(1.03 g)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加えて、濃縮後、題記化合物(734 mg, 67 %)を無定形として得た。

IR (KBr): 1732, 1703, 1658, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.96-2.20 (4H, m), 2.35-2.56 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.94-3.22 (2H, m), 3.28-3.45 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.04-4.24 (4H, m), 4.38 (2H, t, J=7.4 Hz)

, 5.43 (1H, s), 7.18-7.44 (12H, m), 7.71 (1H, t, J=6.6 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.09 (1H, b s).

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.23; H, 6.92; N, 6.62

実測値 (%): C, 66.23; H, 7.06; N, 6.60

【0301】実施例18

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル

実施例1と同様の方法により、参考例6 5で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル (6.00 g)から題記化合物 (3.17 g, 36 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.56-2.45 (12H, m), 2.34-2.45 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.02-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, ddd, J=8.4, 7.6, 0.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz).

【0302】実施例19

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例6 6で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (1.00 g)から題記化合物の遊離塩 (920 mg, 48 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.68-2.00 (6H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.48 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.53 (1H, s), 7.19-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, J=8.8, 7.0, 1.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz).

本品(920 mg)を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液から結晶化して題記化合物 (568 mg, 58 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点127-128°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1701, 1659, 1609, 1487, 1454, 1427 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.94-2.19 (2H, m), 2.34-2.56 (4H, m), 3.02-3.24 (4H, m), 3.32-3.46 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.82-3.90 (1H, m), 4.22-4.36 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.20-7.44 (12H, m), 7.74 (1H, t, J=9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=7.8 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.52; H, 6.77; N, 7.76

実測値 (%): C, 66.43; H, 6.76; N, 8.05

【0303】実施例20

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例6 7で得られた1-

(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)から題記化合物の遊離塩(1.13 g, 61 %)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点141-142°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1702, 1660, 1610, 1486, 1453 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.60-1.86 (6H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.72-2.86 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.48 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=8.4 Hz), 5.52 (1H, m), 7.20-7.38 (12H, m), 7.66 (1H, dd, J=8.8, 7.4, 1.4 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 73.19; H, 7.16; N, 8.29

実測値 (%): C, 73.29; H, 6.96; N, 8.16

本品(500 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮して題記化合物(443 mg, 83 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点233-235°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1701, 1655, 1609, 1487 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.79-1.93 (2H, m), 1.96-2.18 (4H, m), 2.36-2.56 (2H, m), 2.95-3.22 (4H, m), 3.30-3.46 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.42 (1H, s), 7.20-7.42 (12H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 68.56; H, 6.87; N, 7.74

実測値 (%): C, 68.47; H, 6.74; N, 7.84

【0304】実施例2 1

3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例6 8で得られた1-(3-クロロプロピル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩(857 mg, 32 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.60-2.02 (15H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.39-3.55 (1H, m), 4.07 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.52 (1H, m), 7.10-7.40 (12H, m), 7.56 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.2 Hz).

本品(857 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮して題記化合物(647 mg, 71 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 1705, 1663, 1607, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.72 (9H, s), 2.06-2.12 (2H, m), 2.32-2.54 (4H, m), 2.88-3.20 (3H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=7.8 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ HCl 1.3H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.69; H, 7.33; N, 7.18

実測値 (%): C, 67.43; H, 7.27; N, 7.56

【0305】実施例2 2

3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例6 9で得られた1-(4-クロロブチル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩(953 mg, 36 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点113-114°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1706, 1664, 1608, 1494, 1479, 1455 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (17H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.04 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.52 (1H, m), 7.10-7.40 (12H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.6, 6, 7.0, 1.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 0.3H₂Oとして

計算値 (%): C, 74.91; H, 7.09; N, 7.71

実測値 (%): C, 74.92; H, 7.40; N, 7.81

本品(500 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮して題記化合物(382 mg, 72 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点229-231°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1705, 1663, 1607, 1495, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.64-1.86 (11H, m), 1.94-2.14 (4H, m), 2.36-2.57 (2H, m), 2.95-3.22 (4H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.07 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.44 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.22-7.40 (10H, m), 7.62 (1H, d, dd, J=8.4, 6.8, 1.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ HCl 1.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 68.50; H, 7.47; N, 7.05

実測値 (%): C, 68.50; H, 7.51; N, 7.03

【0306】実施例2 3

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例7 0で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.57 g)から題記化合物の遊離塩(1.35 g, 58 %)を合成した。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.58-2.02 (8H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.27 (2H, s), 5.52 (1H, m), 7.20-7.40 (13H, m), 7.67 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.85 (1H, dt, J=8.0, 1.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.6 Hz).

本品(1.35 g)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え濃縮後、題記化合物(1.06g, 69 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3650-3150, 2933, 2850-2300, 1700, 1652, 1608, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.72-2.60 (12H, m), 2.95-3.75 (5H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 5.24 (1H, s), 7.20-7.44 (13H, m), 7.75 (1H, t, J =7.0 Hz), 7.86-8.02 (1H, m), 8.21 (1H, d, J =7.8 Hz), 8.60-8.78 (1H, m), 8.91-9.02 (2H, m), 11.82 (1H, bs), 12.08 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ HCl 2.8H₂Oとして

計算値 (%): C, 61.94; H, 6.58; N, 8.03

実測値 (%): C, 61.91; H, 6.73; N, 8.32

【0307】実施例24

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例7-1で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩(500 mg, 22 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.50-2.00 (8H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.38 (2H, t, J =7.0 Hz), 2.69-2.84 (2H, m), 3.18-3.52 (1H, m), 4.17 (2H, t, J =6.6 Hz), 5.52 (1H, m), 7.18-7.56 (17H, m), 7.72 (1H, t, J =7.0 Hz), 8.26 (1H, dd, J =8.0, 1.4 Hz).

本品(500 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(303 mg, 57 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3397, 2938, 2656, 1707, 1663, 1609, 1481 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.80-3.92 (12H, m), 4.10-4.32 (4H, m), 5.24 (1H, m), 7.10-7.62 (17H, m), 7.79 (1H, t, J =7.4 Hz), 8.27 (1H, d, J =6.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ HCl 1.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 69.38; H, 6.63; N, 6.74

実測値 (%): C, 69.47; H, 6.77; N, 6.54

【0308】実施例25

3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例7-2で得られた1-(4-ブロモブチル)-3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50g)から題記化合物の遊離塩(580 mg, 26 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.20-2.00 (16H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.34-2.60 (4H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.10 (2H, t, J =6.4 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.18-7.40 (12H, m), 7.62 (1H, t, J =7.0 Hz), 8.20 (1H, dd, J =7.6, 1.0 Hz).

本品(580 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、題記化合物(433 mg, 57 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点206-208°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3345, 2932, 1698, 1651, 1609, 1483 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.20-2.18 (19H, m), 2.33-2.59 (2H, m), 2.96-3.22 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.12 (2H, t, J =7.0 Hz), 4.82-5.00 (1H, m), 5.44 (1H, m), 7.13-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, m, ddd, J =8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.22 (1H, dd, J =7.8, 1.4 Hz), 12.26 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ HCl 0.4H₂Oとして

計算値 (%): C, 70.95; H, 7.41; N, 6.90

実測値 (%): C, 70.88; H, 7.67; N, 6.88

【0309】実施例26

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例5-2で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(600 mg)から題記化合物(850 mg, 98 %)を合成した。酢酸エチル-1ソブロブリルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して融点99-100°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3650-3200, 2920, 1700, 1658, 1610, 1513, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (8H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, J =5.8 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, t, J =8.4 Hz), 5.20 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.82 (2H, d, J =8.4 Hz), 7.16-7.38 (12H, m), 7.49 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.65 (1H, t, J =8.4 Hz), 8.23 (1H, d, J =8.0 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 75.60; H, 6.84; N, 6.96

実測値 (%): C, 75.32; H, 6.81; N, 7.30

【0310】実施例27

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イド]ルイソ酸エチル塩酸塩

参考例7-3で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸エチル(0.90 g, 2.2 mmol), 4-ジフェニルメトキシビペリジン(純度90 %, 0.79 g, 2.6 mmol), 炭酸カリウム(0.36 g, 2.6 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合物を室温で15時間かませた。反応混合物に水を加え、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)後、溶媒を減圧下に留出した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、題記化合物の遊離塩(1.24 g, 94 %)を油状物として得た。

IR (KBr) : 3028, 2943, 2869, 2810, 2779, 1743, 170
8, 1664, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.52-1.
98 (8H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.37
(2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 3.39-3.51 (1
H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz),
5.53 (1H, s), 7.17-7.37 (12H, m, ArH), 7.60-7.68
(1H, m, ArH), 8.14 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 1.1 Hz).

本油状物 (1.16 g, 1.97 mmol) を酢酸エチル (10.0 mL)
に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.0 mL) を加え
濃縮した。残渣を五酸化リンの存在下50°Cで乾燥して
題記化合物 (1.11 g, 88 %)を得た。

IR (KBr) : 2983, 2937, 2482, 2391, 1735, 1706, 166
2, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, dt, $J=7.2$ Hz, 1.1 Hz),
1.60-2.28 (8H, m), 1.71 (6H, s), 2.80-3.75 (7H,
m), 4.00-4.12 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.
22-7.52 (12H, m, ArH), 7.74-7.81 (1H, m, ArH), 8.0
(1H, dt, $J=7.8$ Hz, 1.4 Hz).

元素分析値: $C_{36}H_{41}N_3O_2$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.22; H, 7.05; N, 6.53

実測値 (%): C, 67.22; H, 7.00; N, 6.54.

同様の方法により以下の実施例2.8ないし実施例3.8の
題記化合物を合成した。

【0311】実施例2.8

2-[1-(4-(4-ヒドロキシフェニルメチルビペリジノ)ブ
チル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン-
3-イル]イソ醋酸エチルエステル塩酸塩

参考例7.3で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオ
キソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ醋
酸エチルから題記化合物 (0.50 g, 85 %)を無定形品と
して得た。

IR (KBr) : 3350, 2983, 2941, 2648, 2500, 1735, 171
0, 1664, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.40-
1.90 (9H, m), 1.71 (6H, s), 2.75-3.52 (7H, m), 4.0
1-4.11 (4H, m), 7.13-7.34 (8H, m, ArH), 7.47-7.58
(4H, m, ArH), 7.73-7.81 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, d,
d, $J=1.6$ Hz, 7.8Hz).

元素分析値: $C_{36}H_{41}N_3O_2$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.22; H, 7.05; N, 6.53

実測値 (%): C, 67.21; H, 7.13; N, 6.31.

【0312】実施例2.9

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメチルビペラジ
ノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]
イソ醋酸エチル二塩酸塩

参考例7.3で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオ
キソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ醋
酸エチルから題記化合物 (0.42 g, 83 %)を無定形品と
して得た。

IR (KBr) : 3420, 2987, 2941, 2400, 1735, 1708, 166
0, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.60-
1.88 (4H, m), 1.71 (6H, s), 2.80-3.80 (10H, m), 4.
00-4.30 (3H, m), 4.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.26-8.00
(13H, m, ArH), 8.00 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, 1.5 Hz).

元素分析値: $C_{56}H_{41}N_3O_2$ 2HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 63.25; H, 6.82; N, 8.43

実測値 (%): C, 62.99; H, 7.06; N, 8.11.

【0313】実施例3.0

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメチルビペリ
ジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イ
ル]イソ醋酸メチル塩酸塩

参考例7.4で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオ
キソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ醋
酸メチルから題記化合物の遊離塩 (1.76 g, 88 %)を合成
した。本品 (0.58 g) に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を
加え、濃縮後、題記化合物 (0.52 g, 83 %)を無定形品と
して得た。

IR (KBr) : 3390, 3030, 2989, 2947, 2491, 1741, 170
6, 1660, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55-2.23 (8H, m), 1.71 (6H,
s), 2.85-3.75 (7H, m), 3.59 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 4.02
-4.11 (2H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.21-7.43
(11H, m, ArH), 7.50 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.73-7.82
(1H, m, ArH), 7.98-8.03 (1H, m, ArH).

元素分析値: $C_{36}H_{41}N_3O_2$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 66.81; H, 6.89; N, 6.68

実測値 (%): C, 66.63; H, 6.88; N, 6.56

【0314】実施例3.1

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメチルビペリ
ジノ)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
-3-イル]イソ醋酸エチル

参考例7.5で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオ
キソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イ
ル]イソ醋酸エチル (0.56 g) から題記化合物の遊離塩 (0.
74 g, 92 %)を油状物として得た。

IR (KBr) : 2980, 2942, 2867, 2809, 2772, 1744, 170
5, 1663, 1624, 1593, 1510 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl_3) δ :
1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.50-2.00 (8H, m), 1.83 (6
H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.32-2.40 (2H, m), 2.38
(3H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 4.0
0-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.53 (1H,
s), 7.17-7.37 (11H, m, ArH), 7.44 (1H, dd, $J=8.4$ Hz,
2.2 Hz), 7.93 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

本品を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.7 mL)を加え、
濃縮後、題記化合物 (0.65 g, 82 %)を無定形品として得た。

IR (KBr) : 3403, 2980, 2936, 2487, 2398, 1740, 170
1, 1661, 1624, 1595, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.53-2.22 (8H, m), 1.70 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.80-3.76 (7H, m), 4.00-4.11 (4H, m), 5.68 (3H, d, J=10.6 Hz), 7.21-7.42 (11H, m, ArH), 7.56-7.62 (1H, m, ArH), 7.80 (1H, s).

元素分析値: C₂₇H₄₂N₂O₂ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.62; H, 7.21; N, 6.39

実測値 (%): C, 67.76; H, 7.37; N, 6.29

【0315】実施例3 2

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酷酸エチル

参考例7 6で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酷酸エチル(0.29 g)から題記化合物の遊離塩(0.41 g, 99 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2868, 2813, 1744, 1717, 1674, 1615, 1530 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.57-2.00 (8H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 4.09-4.25 (4H, m), 5.55 (3H, s), 7.24-7.38 (10H, m, ArH), 7.53 (3H, d, J=9.2 Hz), 8.48 (3H, d, J=2.8 Hz, 9.2 Hz), 9.01 (3H, d, J=2.8 Hz). 本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.3 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.28 g, 64 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2938, 2488, 2398, 1740, 1717, 1672, 1615, 1526 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.13 (3H, dt, J=7.1 Hz, 1.0 Hz), 1.55-2.23 (8H, m), 1.72 (6H, s), 2.82-3.85 (7H, m), 4.03-4.15 (4H, m), 5.68 (3H, d, J=10.6 Hz), 7.21-7.43 (10H, m, ArH), 7.74 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.48-8.55 (3H, m, ArH), 8.68 (3H, dd, J=2.6 Hz, 1.4 Hz).

元素分析値: C₅₆H₈₂N₂O₂ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 62.83; H, 6.44; N, 8.14

実測値 (%): C, 62.64; H, 6.54; N, 7.98

【0316】実施例3 3

2-[1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酷酸エチル(0.57 g)から、題記化合物の遊離塩(0.72 g, 88 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2867, 2811, 1744, 1709, 1667, 1507 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.95 (8H, m), 1.83 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.40-3.51 (3H,

m), 4.01-4.09 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.53 (1H, s), 7.24-7.39 (12H, m, ArH), 7.81 (1H, dd, J=8.1 Hz, 2.5 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.6 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.64 g, 83 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3420, 2984, 2938, 2500, 1740, 1707, 1663, 1624, 1605, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-2.23 (8H, m), 1.71 (6H, s), 2.82-3.75 (7H, m), 4.01-4.11 (4H, m), 5.68 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.21-7.42 (10H, m, ArH), 7.53-7.74 (3H, m, ArH).

元素分析値: C₅₆H₈₂N₂O₂ F HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 65.39; H, 6.71; N, 6.36

実測値 (%): C, 65.31; H, 6.54; N, 6.20

【0317】実施例3 4

2-(7-クロロ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酷酸エチル 塩酸塩

参考例7 8で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酷酸エチル(0.49 g)から、題記化合物の遊離塩(0.62 g, 89 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2942, 2867, 2811, 1748, 1713, 1669, 1605 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-2.00 (8H, m), 1.82 (6H, s), 2.05-2.19 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.71-2.81 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.01-4.09 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18 (3H, dd, J=8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.21-7.37 (11H, m, ArH), 8.06 (1H, d, J=8.4 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.54 g, 81 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2990, 2938, 2475, 2373, 1740, 1709, 1665, 1605 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-2.24 (8H, m), 1.70 (6H, s), 2.82-3.74 (7H, m), 4.00-4.10 (4H, m), 5.68 (3H, d, J=10.6 Hz), 7.21-7.42 (11H, m, ArH), 7.62 (3H, s, ArH), 7.99 (1H, dd, J=8.6 Hz, 1.4 Hz).

元素分析値: C₅₆H₈₂N₂O₂ Cl HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 63.81; H, 6.54; N, 6.20

実測値 (%): C, 64.05; H, 6.33; N, 6.15

【0318】実施例3 5

2-(7-クロロ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酷酸エチル 塩酸塩

参考例7 9で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イ

ル】イソ酸エチル(0.61 g)から、題記化合物の遊離塩(0.85 g, 98 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3029, 2942, 2868, 2811, 2774, 1744, 1709, 1667, 1609, 1591 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.50-1.98 (8H, m), 1.82 (6H, s), 2.03-2.18 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.00-4.04 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.24-7.37 (12H, m, ArH), 7.58 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 mL)を加え、濃縮後、題記化合物(0.73 g, 80 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 2982, 2938, 2485, 2400, 1740, 1709, 1665, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, dt, $J=1.0$ Hz, 7.1 Hz), 1.52-2.22 (8H, m), 1.70 (6H, s), 2.80-3.73 (7H, m), 4.00-4.11 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.20-7.43 (10H, m, ArH), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz), 7.93 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, 1.5 Hz).

元素分析値: $C_{36}H_{42}N_2O_3Cl$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 63.81; H, 6.54; N, 6.20

実測値 (%): C, 63.65; H, 6.60; N, 6.15

【0319】実験例3 6

2-[2,4-ジオキソ-1-{3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル】イソ酸エチル

参考例8 0で得られた2-[1-(3-ブロモプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸エチル(0.52 g, 1.31 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.59 g, 77 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3029, 2980, 2942, 2814, 2780, 1744, 1707, 1663, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.65-1.98 (6H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.17-7.37 (12H, m, ArH), 7.58-7.67 (1H, m, ArH), 8.13 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 mL)を加え、濃縮後、題記化合物(0.54 g, 85 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3411, 2984, 2938, 2473, 2409, 1740, 1705, 1663, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.75-2.20 (6H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 4.01-4.15 (4H, m), 5.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.43 (11H, m, ArH), 7.52-7.57 (1H, m, ArH), 7.75-7.82 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $C_{36}H_{42}N_2O_3$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 66.81; H, 6.89; N, 6.68

実測値 (%): C, 66.94; H, 6.74; N, 6.91

【0320】実験例3 7

2-[2,4-ジオキソ-1-{5-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ベンチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル】イソ酸エチル

参考例8 1で得られた2-[1-(5-ブロモベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸エチル(0.62 g, 1.46 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.67 g, 75 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2980, 2940, 2865, 2809, 2770, 1744, 1707, 1665, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37-1.96 (10H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.11-7.37 (12H, m, ArH), 7.60-7.69 (1H, m, ArH), 8.15 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 mL)を加え、濃縮後、題記化合物(0.62 g, 86 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 2982, 2508, 1740, 1705, 1661, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.75-2.20 (6H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 4.01-4.15 (4H, m), 5.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.43 (11H, m, ArH), 7.52-7.57 (1H, m, ArH), 7.75-7.82 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $C_{36}H_{42}N_2O_3$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.62; H, 7.21; N, 6.39

実測値 (%): C, 67.50; H, 7.25; N, 6.20

【0321】実験例3 8

2-[2,4-ジオキソ-1-{6-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ヘキシル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル】イソ酸エチル

参考例8 2で得られた2-[1-(6-ブロモヘキシル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸エチル(0.65 g, 1.48 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.83 g, 90 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2938, 2859, 1744, 1707, 1667, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.30-1.96 (12H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 4.03 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.11-7.35 (12H, m, ArH), 7.60-7.68 (1H, m, ArH), 8.14 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.7 mL)を加え、濃縮後、題記化合物(0.79 g, 89 %)を無定形品として得た。

IR (KBr) : 3410, 2938, 2868, 2487, 2410, 1740, 1705, 1663, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s), 1.28-2.21 (12H, m), 2.80-3.73 (7H, m), 4.00-4.11 (4H, m), 5.67 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.20-7.49 (12H, m, ArH), 7.73-7.82 (1H, m, ArH), 8.00 (1H, d, J=7.2 Hz).

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O, HCl 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.99; H, 7.36; N, 6.26

実測値(%) : C, 68.17; H, 7.15; N, 6.34

【0322】実施例3 9

7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
実施例1 1で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.00 g)を濃塩酸(10.0 mL)、水(50.0 mL)、エタノール(50.0 mL)及びテトラヒドロフラン(50.0 mL)の混合物に溶かし、過剰量の亜鉛粉を少量ずつ加えた。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を25%アンモニア水で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(1.95 g, 69%)を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点162-164°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr) : 3348, 3215, 2945, 1683, 1606, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.58-2.07 (8H, m), 2.07-2.24 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.74-2.88 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=8.8 Hz), 4.37 (2H, bs), 5.53 (1H, s), 6.40-6.48 (2H, m), 7.20-7.42 (10H, m), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: C₂₂H₃₀N₂O, 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 71.49; H, 6.92; N, 11.12

実測値(%) : C, 71.32; H, 6.77; N, 11.16

【0323】実施例4 0

6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
実施例3 9と同様の方法により、実施例1 2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(4.62 g, 83%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点131-133°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr) : 3353, 3181, 3029, 2946, 1682, 1588, 1508, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.02 (8H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.75 (2H, bs), 4.05 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.53 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.18-7.38 (11H, m), 7.44 (1H, d, J=2.6 Hz).

元素分析値: C₂₂H₃₀N₂O₂, 0.9H₂Oとして

計算値(%) : C, 69.99; H, 7.01; N, 10.88

実測値(%) : C, 69.98; H, 6.65; N, 11.10

【0324】実施例4 1

7-ジメチルアミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例3 9で得られた7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(500 mg)をメタノール(5.00mL)に懸濁し、これに酢酸(0.5 mL)及び37% ホルムアルデヒド(0.5 mL)を加え、1時間かきませた。シアノ水素化ほう素ナトリウム(94.5 mg)のメタノール(2.0 mL)溶液を滴下し、室温で21時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去了した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)の溶出部から題記化合物(378 mg, 72%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点203-204°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr) : 3174, 3027, 2943, 1679, 1608, 1571, 1542 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52-1.98 (8H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.38-3.52 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.52 (1H, s), 6.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz), 7.20-7.40 (10H, m), 7.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.15 (1H, bs).

元素分析値: C₂₂H₃₂N₂O, 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 71.75; H, 7.34; N, 10.46

実測値(%) : Found: C, 71.53; H, 7.14; N, 10.31.

【0325】実施例4 2

6-ジメチルアミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例4 0で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(800 mg)をメタノール(8.0mL)に懸濁し、これに酢酸(0.8 mL)及び37% ホルムアルデヒド(0.8 mL)を加え、1.5時間かきませた。シアノ水素化ほう素ナトリウム(141 mg)のメタノール(4.0 mL)溶液を滴下し、室温で27時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去了した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物(420 mg, 50%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点165-167°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr) : 3173, 2946, 1694, 1626, 1580, 1518, 1483 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.58-2.02 (8H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.73-2.85 (2H, m),

2.98 (IH, s), 3.40-3.55 (IH, m), 4.07 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.52 (IH, s), 7.11 (IH, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 7.22-7.38 (1IH, m), 7.43 (IH, d, J=3.0 Hz).
元素分析値: C₂₅H₃₈N₄O₅ 1.0H₀として

計算値 (%): C, 70.56; H, 7.40; N, 10.28
実測値 (%): C, 70.25; H, 7.04; N, 10.83

【0326】実施例43

N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリニル]エチルマロンアミド

実施例39で得られた7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(700 mg)をテトラヒドロフラン(10.0 mL)に溶かし、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(0.24 mL)及びエチルマロニルクロリド(0.20 mL)を加えた。反応混合物を室温で18時間かきませた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(690 mg, 8.0 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3029, 1682, 1597, 1549, 1495 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J=6.2 Hz), 1.55-2.00 (8H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.37-3.55 (IH, m), 3.51 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.52 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18-7.40 (10H, m), 8.04 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.79 (1H, bs).

元素分析値: C₂₅H₃₈N₄O₅ 0.4H₀として

計算値 (%): C, 67.81; H, 6.63; N, 9.04
実測値 (%): C, 67.81; H, 6.67; N, 9.08

【0327】実施例44

N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キナゾリニル]エチルマロンアミド

実施例43と同様の方法により、実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.78 g)から題記化合物(1.13 g, 52 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点152-153°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3061, 2946, 1696, 1628, 1601, 1557, 1507 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-2.00 (8H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.70-2.82 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.50 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=8.4 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.52 (1H, s), 7.18-7.38 (11H, m), 8.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.15-8.24 (1H, m), 9.52 (1H, bs).

元素分析値: C₂₅H₃₈N₄O₅として

計算値 (%): C, 68.61; H, 6.58; N, 9.14

実測値 (%): C, 68.04; H, 6.60; N, 9.27

【0328】実施例45

7-アセトキシアセトアミド-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例43と同様の方法により、エチルマロニルクロリドの代わりにアセトキシアセチルクロリドを用いて、実施例39で得られた7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(710 mg)から題記化合物(563 mg, 66 %)を合成した。酢酸エチル-メタノール-テトラヒドロフランから再結晶して融点211-212°Cの無色結晶を得た。
IR (KBr): 3030, 2941, 1753, 1689, 1616, 1596, 1544, 1459 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.10 (8H, m), 2.18-2.40 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.44-2.54 (2H, m), 2.76-2.94 (2H, m), 3.43-3.58 (1H, m), 4.03-4.36 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.10-7.40 (12H, m), 8.00 (1H, bs), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: C₂₅H₃₈N₄O₅ 0.5H₀として

計算値 (%): C, 67.20; H, 6.47; N, 9.22
実測値 (%): C, 67.04; H, 6.29; N, 9.35

【0329】実施例46

6-アセトキシアセトアミド-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例45と同様の方法により、実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(800 mg)から題記化合物(688 mg, 72 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点133-135°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3061, 2946, 1750, 1694, 16130, 1601, 1557, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58-2.00 (8H, m), 2.12-2.32 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.35-2.50 (2H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.74 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.97 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.16 (1H, bs), 8.25-8.35 (1H, m).

元素分析値: C₂₅H₃₈N₄O₅ 1.4H₀として

計算値 (%): C, 65.29; H, 6.32; N, 9.33
実測値 (%): C, 65.45; H, 6.59; N, 9.98

【0330】実施例47

[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリニル]カルバモイル酢酸

実施例43で得られたN-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ-1-ビペリジニル)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリニル]エチルマロンアミド(690 mg)

をテトラヒドロフラン(10.0 mL)及びエタノール(10.0 mL)に溶かし、IN水酸化ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えた。反応混合物を室温で16時間かきませた後、溶液を減圧下に留去し、残り物にIN塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶液を減圧下に留去して題記化合物(126 mg, 19 %)を得た。酢酸エチル-メタノール-テトラヒドロフランから再結晶して融点230-232°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2400, 3340, 3028, 1685, 1617, 1594, 1535 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-3.30 (15H, m), 3.38 (2H, s), 3.68-4.10 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.42-7.58 (1H, m), 7.72-7.86 (1H, m), 9.96 (1H, bs).

元素分析値: C₃₃H₄₂N₂O₆ 1.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 64.97; H, 6.43; N, 9.16

実測値 (%): C, 64.79; H, 6.27; N, 9.36

【0331】実施例4 8

[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キナゾリニルエカルバモイル酢酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例4 4で得られたN-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キナゾリニルエカルバモニアミド(800 mg)から題記化合物(279 mg, 36 %)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点166-168°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2700, 3031, 1686, 1599, 1545, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-3.42 (15H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.94-4.10 (2H, m), 5.48 (1H, s), 6.98-7.06 (1H, m), 7.20-7.52 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, bs), 10.90 (1H, bs).

元素分析値: C₃₈H₅₀N₂O₆ 1.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 65.18; H, 6.40; N, 9.21

実測値 (%): C, 65.11; H, 6.25; N, 9.29

【0332】実施例4 9

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例4 4で得られた2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.00 g)から題記化合物(790 mg, 81 %)を合成した。酢酸エチル-メタノール-テトラヒドロフランから再結晶して融点170-172 °Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3600-3300, 1690, 1650, 1610, 1590, 1490 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.22 (6H, m), 2.84-3.06 (4H, m), 3.06-3.28 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 4.60 (2H, s), 5.42 (1H, s), 7.05-7.42

(12H, m), 7.59 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₃₁H₄₂N₂O₆ 1.6H₂Oとして

計算値 (%): C, 68.23; H, 6.47; N, 7.70

実測値 (%): C, 67.87; H, 6.53; N, 7.78

【0333】実施例5 0

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例4 5で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.50 g)から題記化合物(1.22 g, 84 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点184-186°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3400-2800, 1702, 1656, 1606, 1571, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-2.08 (6H, m), 2.30-3.32 (8H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.25-4.38 (2H, m), 4.69 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.08-7.44 (12H, m), 7.61 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.6 Hz).

元素分析値: C₃₂H₄₂N₂O₆ 1.7H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.16; H, 6.76; N, 7.34

実測値 (%): C, 67.14; H, 6.70; N, 7.41

【0334】実施例5 1

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例4 6で得られた2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸(945 mg)から題記化合物(882 mg, 98 %)を合成した。酢酸エチル-メタノール-エチルエーテルから再結晶して融点150-151°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3400-2750, 1699, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-2.08 (6H, m), 2.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.62-2.78 (4H, m), 2.82-3.06 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 4.13 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.34 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.47 (1H, s), 7.10-7.38 (12H, m), 7.63 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₃₂H₄₂N₂O₆ 1.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.59; H, 6.74; N, 7.39

実測値 (%): C, 67.58; H, 6.39; N, 7.53

【0335】実施例5 2

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例4 7で得られた化合物の遊離塩である2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル(1.83 g)から題記化

合物(1.23 g, 71%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点107-108°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3640-3120, 1700, 1652, 1608, 1486 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-2.02 (8H, m), 2.14-2.32 (2H, n), 2.54 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.80-3.10 (4H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 4.47 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.47 (1H, s), 7.10-7.35 (12H, m), 7.63 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=7.8 Hz).

元素分析値: C₃₃H₅₇N₃O₃ 1.1H₀として

計算値 (%): C, 68.87; H, 6.87; N, 7.30

実測値 (%): C, 68.68; H, 6.97; N, 7.17

【0336】実施例5 3

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-醣酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例1 8で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-醣酸エチル(2.00 g)から題記化合物(857 mg, 45 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点132-133°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3200-2400, 1704, 1658, 1608, 1484 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.04 (8H, m), 2.04-2.18 (2H, n), 2.36-2.55 (4H, n), 2.55-2.73 (2H, m), 2.75-2.92 (2H, n), 3.48-3.60 (1H, m), 4.16-4.30 (4H, m), 5.47 (1H, s), 7.10-7.40 (12H, m), 7.61 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₃₄H₅₉N₃O₃として

計算値 (%): C, 71.68; H, 6.90; N, 7.38

実測値 (%): C, 71.20; H, 6.80; N, 7.31

【0337】実施例5 4

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]-エチルベンゾエート

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例9 7で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]エチルベンゾエート(2.9 g)から題記化合物(3.25 g, 78 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.82 (6H, m), 1.82-2.00 (2H, n), 2.00-2.20 (2H, n), 2.34 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.50-4.64 (4H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.56 (15H, m), 7.67 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz).

【0338】実施例5 5

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例4 7と同様の方法により、実施例5 4で得られた2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジ

ノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]エチルベンゾエート(3.25 g)から題記化合物(2.12 g, 78 %)を合成した。酢酸エチルエーテルから再結晶して融点145-150°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3460, 2944, 1701, 1659, 1485 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.00 (8H, m), 2.00-2.22 (2H, n), 2.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.39-3.54 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.15 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.37 (2H, t, J=5.4 Hz), 5.52 (1H, s), 7.14-7.42 (12H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.8, 7.4, 4.14 Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

元素分析値: C₃₂H₅₇N₃O₃として

計算値 (%): C, 72.84; H, 7.07; N, 7.96

実測値 (%): C, 72.44; H, 7.20; N, 7.82

【0339】実施例5 6

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1 0 0で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(1.55 g)から題記化合物の遊離塩(1.77 g, 82 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 2941, 1706, 1662, 1610, 1486 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-2.00 (8H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70-2.86 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.6 Hz, major), 2.94, (3H, s, minor), 2.99 (3H, s, major), 3.02 (2H, t, J=7.6 Hz, minor), 3.38-3.52 (1H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 4.06-4.20 (2H, m), 4.85 (2H, s, minor), 4.88 (2H, s, major), 5.51 (1H, s), 7.10-7.42 (17H, m), 7.67 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.18-8.27 (1H, m).

元素分析値: C₃₁H₅₆N₃O₃ 0.4H₀として

計算値 (%): C, 73.94; H, 7.08; N, 8.41

実測値 (%): C, 73.83; H, 7.02; N, 8.36

本品(1.00 g)にN 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(781 mg, 74 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点137-139°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2933, 1706, 1658, 1610, 1484 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.12 (8H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 2.70-3.18 (4H, m), 2.87, (3H, s, minor), 2.95 (3H, s, major), 3.28-3.62 (4H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.83 (2H, s, minor), 4.87 (2H, s, major), 5.37 (1H, s, major), 5.41 (1H, s, minor), 7.10-7.40 (17H, m), 7.70 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.18-8.28 (1H, m), 12.02 (1H, bs).

元素分析値: C₃₁H₅₆N₃O₃ HCl 0.8H₀として

計算値 (%): C, 69.39; H, 6.90; N, 7.89

実測値 (%): C, 69.43; H, 6.87; N, 7.99

【0340】実施例57

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(2-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(420 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)に溶かし、炭酸カリウム(180 mg)及び1-ブロモ-2-フェニルエタン(0.18 ml)を順次加えた後、60°Cで16時間かきました。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水流、乾燥(Na₂SO₄)後、濾液を減圧下に留ました。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して、題記化合物(247 mg, 48 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して融点110-112°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2745, 1702, 1658, 1610, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.54-2.04 (8H, m), 2.06-2.26 (2H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=8.8 Hz), 4.30 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.14-7.44 (12H, m), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 7.8, 0.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz).

元素分析値: C₂₈H₄₄N₂O₂として

計算値 (%): C, 77.65; H, 7.03; N, 7.15

実測値 (%): C, 77.31; H, 6.95; N, 7.27

【0341】実施例58

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-塩酸塩

実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.0 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)に溶かし、炭酸カリウム(429 mg)、ヨウ化ナトリウム(200 mg)及び1-ブロモ-3-フェニルプロパン(0.47 ml)を順次加えた後、60°Cで30時間かきました。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水流、乾燥(Na₂SO₄)後、濾液を減圧下に留ました。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物の遊離塩(1.07 g, 86%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.58-2.22 (12H, m), 2.38 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.73 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.67-2.83 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (4H, m), 5.52 (1H, s), 7.08-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.21 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz).

本品(1.07 g)を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(423 mg, 37 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 2938, 1699, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.70-2.16 (8H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.94-3.16 (4H, m), 3.26-3.44 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 5.42 (1H, s), 7.08-7.40 (12H, m), 7.62-7.75 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=7.6 Hz)

元素分析値: C₂₉H₄₆N₂O₂ HCl 1.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 70.99; H, 7.09; N, 6.37

実測値 (%): C, 70.87; H, 7.10; N, 6.55

【0342】実施例59

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-(2-ジメチル酢酸エチル)塩酸塩

実施例58と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-(2-ジメチル酢酸エチル)塩酸塩

実施例58と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(880mg)から題記化合物の遊離塩(640 mg, 56 %)を油状物として得た。
¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.18-1.30 (9H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.16-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.6 Hz).

本品(640 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(376 mg, 56 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 2938, 1701, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.20-1.34 (9H, m), 1.50-2.18 (8H, m), 2.34-2.56 (2H, m), 2.94-3.22 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00-4.20 (6H, m), 5.44 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.70 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.16 (1H, b s).

元素分析値: C₃₀H₄₇N₂O₂ HCl 1.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 66.74; H, 7.43; N, 6.14

実測値 (%): C, 66.78; H, 7.29; N, 6.26

【0343】実施例60

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酸

実施例58と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.80g)から題記化合物のエチルエステル(2.74g, 約100 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.54-2.00 (12H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, ddd, J=8.2, 7.2, 1.6 Hz), 8.21 (1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz).

本品(2.74 g)を実施例47の表記化合物を合成したのと同様に処理して題記化合物(732 mg, 34 %)を無定形品と

して得た。

IR (KBr): 3700-2300, 2949, 1699, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-2.10 (10H, m), 2.22-2.42 (2H, m), 2.31 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=9$, 0 Hz), 3.00-3.18 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.08-4.26 (4H, m), 5.44 (1H, s), 7.12-7.44 (12H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

元素分析値: $C_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ 2.6H₂Oとして

計算値 (%) : C, 66.67; H, 7.38; N, 6.66

実測値 (%) : C, 66.40; H, 6.92; N, 6.45

【0344】実施例6 1

3-ベンジル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.48 g, 1.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶かし、水素化ナトリウム(60 % 油性, 44 mg, 1.1 mmol)を加えた。室温で15分かき混ぜた後、ベンジルプロミド(0.18 g, 1.2 mmol)を加え、さらに1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して題記化合物の遊離塩(0.40 g, 70 %)を油状物として得た。本品にAN 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.35 g, 81 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 3085, 3060, 3031, 3002, 2952, 2875, 2482, 1700, 1654, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.21 (8H, m), 2.75-3.73 (7H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 5.16 (2H, s), 5.67 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 7.20-7.43 (16H, m, ArH), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.76-7.84 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $C_{37}\text{H}_41\text{N}_3\text{O}_5$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 71.65; H, 6.83; N, 6.78

実測値 (%) : C, 71.31; H, 6.69; N, 6.63

【0345】実施例6 2

3-[2-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例6 1と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.97 g, 2.0 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.94 g, 74 %)を油状物として得た。本品(0.54 g, 0.85 mmol)にAN 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.47 g, 81 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3404, 3060, 3030, 2950, 2491, 2376, 1700, 1654, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.75-3.72 (7H, m), 3.89 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 4.10-4.21 (2H, m), 5.49 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 5.66 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.07-7.61 (15H, m, ArH), 7.79-7.96 (2H, m, ArH), 8.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

元素分析値: $C_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ HCl H₂Oとして

計算値 (%) : C, 68.26; H, 6.46; N, 6.12

実測値 (%) : C, 68.25; H, 6.39; N, 6.14

【0346】実施例6 3

3-(3-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例6 1と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.48 g, 1.0 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.56 g, 79 %)を油状物として得た。本品(0.40 g, 0.63 mmol)にAN 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.37 g, 87 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 3058, 3030, 2950, 2499, 1718, 1700, 1658, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.21 (8H, m), 2.78-3.73 (7H, m), 3.83 (3H, s), 4.11-4.20 (2H, m), 5.21 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 7.24-7.65 (14H, m, A rH), 7.77-7.95 (3H, m, ArH), 8.09-8.13 (1H, m, ArH)

元素分析値: $C_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 69.17; H, 6.40; N, 6.20

実測値 (%) : C, 68.86; H, 6.39; N, 6.10

【0347】実施例6 4

3-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例6 1と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.21g, 2.5 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.56 g, 36 %)を油状物として得た。本品にAN 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.52 g, 85 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3402, 3058, 3030, 2953, 2476, 2400, 1718, 1700, 1654, 1610 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.75-3.72 (7H, m), 3.83 (3H, s), 4.12-4.21 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.66 (1H, d, $J=11.8$ Hz), 7.21-7.58 (14H, m, A rH), 7.77-7.93 (3H, m, ArH), 8.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

元素分析値: C₃₉H₄₁N₃O₂ HCl H₂Oとして

計算値(%) : C, 68.26; H, 6.46; N, 6.12

実測値(%) : C, 68.16; H, 6.16; N, 6.14

【0348】実施例6 5

3-[*(2-カルボキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩*

実施例6 2で得られた化合物の遊離塩である3-[*(2-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.40 g, 0.63 mmol)とNa水酸化ナトリウム水溶液(1.0 ml), テトラヒドロフラン(2.0 ml)及びメタノール(4.0 ml)の混合物を室温で9時間かきませた。反応混合物を1N 塩酸で弱酸性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物にエチルエーテルを加えて粉碎し、ろ取ることにより題記化合物(0.39 g, 91 %)を無色粉末として得た。*

IR (KBr): 2939, 2596, 1700, 1654, 1608 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-2.20 (8H, m), 2.70-3.70 (7H, m), 4.12-4.21 (2H, m), 5.52 (2H, s) 5.65 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.20-7.48 (13H, m, Ar H), 7.59 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.79-7.97 (2H, m, Ar H), 8.11 (1H, dd, J=1.5 Hz, 7.9 Hz).

元素分析値: C₃₈H₄₃N₃O₂ HCl 1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.00; H, 6.36; N, 6.17

実測値(%) : C, 67.18; H, 6.16; N, 5.93

【0349】実施例6 6

3-[*(2-カルボキシフェニル)メチル]-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン塩酸塩*

実施例6 5と同様の方法により、実施例6 3で得られた化合物の遊離塩である3-[*(3-メトキカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.38 g, 0.60 mmol)から題記化合物(0.36 g, 88 %)を得た。*

IR (KBr): 2950, 2596, 1700, 1654, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-2.25 (8H, m), 2.70-3.75 (7H, m), 4.12-4.21 (2H, m), 5.20 (2H, s) 5.67 (1H, s), 7.24-7.47 (12H, m, ArH), 7.53-7.62 (2H, m, Ar H), 7.77-7.92 (3H, m, ArH), 8.12 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz).

元素分析値: C₃₈H₄₃N₃O₂ HCl 1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.00; H, 6.36; N, 6.17

実測値(%) : C, 67.30; H, 6.23; N, 5.98

【0350】実施例6 7

3,3-ジメチル-5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]ベンタン-1-(N,N-ジメチルアミノメチル)

ン)スルホンアミド塩酸塩

実施例5 8と同様の方法により、1-ブロモ-3-フェニルプロパンの代わりに5-ヨード-3,3-ジメチル-1-ベンタン(N,N-ジメチルアミノメチレン)スルホンアミドを用いて、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.42 g, 5.0 mmol)から題記化合物の遊離塩(3.26 g, 91 %)を油状物として得た。本品(0.72 g, 0.92 mmol)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.72 g, 92 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 2960, 2935, 2501, 1700, 1654, 1629, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.94 (6H, s), 1.37-2.73 (12H, m), 2.80-3.75 (9H, m), 2.93 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.88-3.98 (2H, m), 4.06-4.18 (4H, m), 5.67 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.21-7.53 (12H, m, ArH), 7.73-7.81 (1H, m, ArH), 8.05 (1H, s), 8.05-8.09 (1H, m, Ar H).

元素分析値: C₄₉H₅₀N₄O₂S HCl 1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 61.64; H, 7.37; N, 8.99

実測値(%) : C, 61.66; H, 7.06; N, 8.85

【0351】実施例6 8

3,3-ジメチル-5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]ベンタン-1-スルホンアミド

実施例6 7で得られた3,3-ジメチル-5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]ベンタン-1-(N,N-ジメチルアミノメチル)スルホンアミド(2.20 g, 3.07 mmol)、2N ナトリウムメトキシドメタノール溶液(15 ml)及びメタノール(30 ml)の混合物を8日間加熱攪流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を2N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgS O₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1から10:1, v/v)で溶出した。残渣にエチルエーテルを加え、粉碎した後、ろ取して題記化合物(1.23 g, 59 %)を白色粉末として得た。

IR (KBr): 3251, 3085, 3062, 3028, 2941, 2871, 1699, 1658, 1652, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (6H, s), 1.54-2.10 (12H, m), 2.15-2.55 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 4.04-4.18 (4H, m), 5.01 (2H, bs), 5.51 (1H, s), 7.21-7.37 (12H, m, ArH), 7.63-7.72 (1H, m, ArH), 8.20 (1H, dd, J=1.6 Hz, 7.8 Hz).

元素分析値: C₅₀H₅₂N₄O₂S 1.0H₂Oとして

計算値(%) : C, 65.46; H, 7.42; N, 8.25

実測値(%) : C, 65.03; H, 7.17; N, 8.07

【0352】実施例6 9

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メトキシカルボニルメチル塩酸塩
実施例5 0で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸の塩酸塩(0.58 g, 1.00 mmol)、トリエチルアミン(0.42 mL, 3.00 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)の混合物を60°Cで15分かきませた後、プロモ酢酸メチル(0.11 mL, 1.20 mmol)を滴下した。反応混合物を同温度で6時間かきませた後、氷水を加えエチルエーテル-酢酸エチルの混合溶液で抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して遊離の題記化合物(0.49 g, 80 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3060, 3028, 3008, 2949, 2889, 2868, 2810, 2775, 1760, 1708, 1668, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.55-1.98 (8H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.71-2.80 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.11-4.19 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.22-7.40 (12H, m, ArH), 7.65-7.74 (1H, m, ArH), 8.24 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz).

本油状物を酢酸エチル(5.0 mL)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 mL)を加え、濃縮後、題記化合物(0.41 g, 78 %)を不定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2954, 2507, 1756, 1706, 1664, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ: 1.60-2.21 (8H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 3.67 (3H, s), 4.11-4.21 (2H, m), 4.79 (2H, s), 4.84 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.22-7.43 (11H, m, ArH), 7.59 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80-7.89 (1H, m, ArH), 8.08-8.12 (1H, m, ArH).

元素分析値: C₃₅H₄₉N₃O₇·HCl 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 63.77; H, 6.27; N, 6.37

実測値(%) : C, 63.39; H, 6.04; N, 6.42

【0353】実施例7 0

N-(1-エトキカルボニル-1-メチル)エチル-2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]アセトアミド
実施例5 0で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸の塩酸塩(0.87 g, 1.50 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶かし、氷冷下でかきまぜながらアソリノン酢酸エチル(0.27 mL, 1.50 mmol)を滴下した。同温度で1時間かきませた後、2-アミノイソ酢酸エチル塩酸塩(0.30 g, 1.80 mmol)及びトリエチル

アミン(0.71 mL, 5.10 mmol)を加えた。室温で一晩かきませ、氷水で希釈してエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して題記化合物(0.59 g, 60 %)を得た。

IR (KBr): 3296, 2945, 2931, 2869, 2810, 2767, 1739, 1706, 1658, 1610, 1540 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.59 (6H, s), 1.55-1.98 (8H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.70-2.81 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.73 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.51 (1H, s), 7.20-7.34 (12H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz).

元素分析値: C₃₅H₄₉N₃O₇として

計算値(%) : C, 69.70; H, 7.08; N, 8.56

実測値(%) : C, 69.37; H, 7.05; N, 8.30

【0354】実施例7 1

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸メチル

実施例5 7と同様の方法により、1-ブロモ-2-フェニルエタンの代わりにプロモ酢酸メチルを用いて、実施例8 0で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.52 g)から題記化合物(760 mg, 44 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.48-1.82 (6H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.91 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.40 (11H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

【0355】実施例7 2

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸

実施例4 4と同様の方法により、実施例7 1で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸メチル(1.22 g)から題記化合物(740 mg, 62 %)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点153-155°Cの無色晶を得た。

IR (KBr): 3100-2300, 2958, 1700, 1654, 1612, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 1.70-2.04 (6H, m), 2.10-2.34 (2H, m), 2.90-3.12 (4H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.41 (1H, s), 7.08-7.36 (12H, m), 7.58 (1H, ddd, J=8.

4, 7.0, 1.4 Hz), 8.15 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz).

元素分析値: C₁₂H₁₈N₂O, 1.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.59; H, 6.74; N, 7.39

実測値 (%): C, 67.34; H, 6.35; N, 7.64

【0356】実施例7 3

2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチル

実施例7 9で得られた2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.50 g)及び炭酸カリウム(1.24 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50.0 mL)に懸濁し、アクリル酸メチル(1.01 mL)を加えた。反応混合物を120°Cで20時間かきませた後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶液を減圧下に留去した。残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)で溶出して題記化合物(1.73 g, 42 %)を結晶として得た。本品はさらに精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.90 (6H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.66-2.82 (2H, m), 3.32-3.46 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.04-4.20 (2H, m), 5.48 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.16-8.25 (1H, m).

【0357】実施例7 4

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチル

実施例7 3と同様の方法により、実施例8 0で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.17 g)から題記化合物を結晶として得た。本品はさらに精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.96 (12H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.51 (1H, s), 7.14-7.40 (12H, m), 7.68 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.6 Hz).

【0358】実施例7 5

2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例7 3で得られた2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチル(1.36 g)から題記化合物(476 mg, 36 %)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点237-238°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3200-2100, 1700, 1652, 1608, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.23 (6H, m), 2.52-2.65 (2

1H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.94-3.08 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.49 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.45 (1H, s), 7.06-7.22 (12H, m), 7.64 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₁₂H₁₈N₂O, 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 69.80; H, 6.59; N, 7.63

実測値 (%): C, 69.82; H, 6.59; N, 7.73

【0359】実施例7 6

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオニ酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例7 3で得られた2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオニ酸メチルから題記化合物(179 mg, 13 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点110-112°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3400-2400, 1704, 1662, 1608, 1486 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.08 (4H, m), 2.16-2.40 (4H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.80-3.24 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.98-4.30 (4H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 5.45 (1H, s), 7.05-7.22 (10H, m), 7.50-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.14-8.24 (1H, m).

元素分析値: C₁₃H₂₀N₂O, 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 70.19; H, 6.79; N, 7.44

実測値 (%): C, 69.80; H, 6.60; N, 7.85

【0360】実施例7 7

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸エチル

実施例5 7と同様の方法により、1-ブロモ-2-フェニルエタンの代わりに4-ブロモ酢酸エチルを用いて、実施例8 0で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)から題記化合物を結晶として得た。本品はさらに精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-2.24 (12H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 4.06-4.24 (6H, m), 5.51 (1H, s), 7.20-7.46 (12H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.4, 6.6, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

【0361】実施例7 8

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸

実施例4 7と同様の方法により、実施例7 7で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸エチルから題記化合物(569 mg, 実施例8 0の表題化合物から48 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再

結晶して融点227-229°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3300-2200, 1731, 1697, 1652, 1608, 1484 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.42-2.40 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.80-3.25 (4H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.14-4.22 (2H, m), 4.24-4.65 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.10-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2 Hz).

元素分析値: C₃₄H₃₈N₂O₂ 2.3H₂Oとして
計算値(%) : C, 66.82; H, 7.19; N, 6.88

実測値(%) : C, 66.75; H, 6.83; N, 6.87

【0362】実施例7 9

2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例2 6と同様の方法(方法2)により、参考例1 7に
より得られた2-アミノ-N-[3-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)プロピル]ベンズアミド(5.84 g)から題記化
合物(4.12 g, 67 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエ
ーテルから再結晶して融点173-175°Cの無色結晶を得
た。

IR (KBr) : 1717, 1653, 1624, 1605, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.56-1.76 (2H, m), 1.76-1.98 (4 H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.69-2.83 (2H, m), 3.34-3.46 (3H, m), 4.13 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.50 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.16-7.36 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.6, 7.2, 1.4 H z), 8.12 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

元素分析値: C₃₈H₄₂N₂O₂として

計算値(%) : C, 74.18; H, 6.65; N, 8.95

実測値(%) : C, 74.16; H, 6.70; N, 8.94

【0363】実施例8 0

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)
ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例2 6と同様の方法(方法1)により、参考例1 8に
より得られた2-アミノ-N-[4-(4-ジフェニルメトキシペ
リジノ)ブチル]ベンズアミド(6.77 g)から題記化
合物(5.00 g, 75 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して
140-142°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2943, 1716, 1652, 1621, 1606, 1491 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.50-1.82 (4H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 4.09 (2 H, t, J=7.6 Hz), 5.51 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 6.8, 1.6 Hz), 8.11 (1H, dd, J=7.6, 1.0 Hz).

元素分析値: C₄₂H₄₆N₂O₂として

計算値(%) : C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69

実測値(%) : C, 74.61; H, 6.72; N, 8.80

【0364】実施例8 1

N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジ

ノブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]

メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例4 3と同様の方法により、エチルマロニルクロリドの代わりにメタンスルホニルクロリド(190 ml, 2.45 mmol)を用いて、実施例4 0で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.02 g, 2.05 mmol)から題記化合物の遊離塩(683 mg, 58%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点204-205°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3256, 2944, 1738, 1694, 1590, 1495 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.56-1.84 (4H, m), 1.84-2.04 (2 H, m), 2.04-2.23 (2H, m), 2.3-2.46 (2H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.38-3.53 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.22 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J=9.6, 3.0 Hz), 7.95 (1H, d, J=3.0 Hz).

元素分析値: C₃₁H₃₈N₂O₂Sとして

計算値(%) : C, 64.56; H, 6.2; N, 9.71.

実測値(%) : C, 64.49; H, 6.44; N, 9.44.

本品(350 mg, 0.607 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(0.50 ml)を加え、題記化合物(330 mg, 8%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点205-227°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3700-2200, 3059, 1692, 1674, 1628, 1593, 1503 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.56-3.04 (12H, m), 2.78 (3H, s), 3.14-3.26 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.86-4.00 (2H, m), 5.26 (1H, s), 7.00-7.28 (11H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.35 (1H, bs), 11.80 (1H, bs).

元素分析値: C₃₁H₃₈N₂O₂S

計算値(%) : C, 57.67; H, 6.34; N, 8.68.

実測値(%) : C, 57.41; H, 6.21; N, 9.08.

【0365】実施例8 2

エチル-3,5-ジメトキシ-N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-4-ヒドロキシンナムアミド塩酸塩

実施例4 0で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(800 mg, 1.60 mmol)及び3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシケイ皮酸(432 mg, 1.93 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20.0 ml)に溶かし、氷冷下シリアル酸ジナトリウム(307 ml, 1.93 mmol)、続いてトリエチルアミン(335 ml, 2.41 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で17時間かきませた後、濁液を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)後、濁液を減圧下に

留去して題記化合物の遊離塩(441 mg, 3%)を得た。酢酸エチルから再結晶して融点184-186°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3484, 3293, 3179, 3027, 2940, 2841, 1690, 1630, 1597, 1552, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.66-2.46 (12H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 3.36-3.54 (1H, m), 3.92 (6H, s), 4.02-4.16 (2H, m), 5.52 (1H, s), 6.55 (1H, d, J =15.4 Hz), 6.80 (2H, s), 7.16-7.40 (11H, m), 7.65 (1H, d, J =15.8 Hz), 8.09 (1H, d, J =2.6 Hz), 8.45 (1H, d, J =7.6 Hz), 9.02 (1H, bs).

元素分析値: C₄₁H₄₄N₂O₇ · 1·H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.29; H, 6.47; N, 7.66.

実測値(%) : C, 67.27; H, 6.36; N, 7.93.

本品(200 mg, 0.284 mmol)を酢酸エチル(5.00 mL)に溶解し、4%塩化水素の酢酸エチル溶液(0.15 mL)を加え、濃縮して題記化合物(173 mg, 82%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点180-182°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3700-2300, 3061, 2942, 1690, 1630, 1601, 1552, 1507 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.74-2.14 (6H, m), 2.32-2.52 (2H, m), 3.00-3.22 (4H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 3.92 (6H, m), 4.04-4.18 (2H, m), 5.45 (1H, s), 6.66 (1H, d, J =15.4 Hz), 6.82 (2H, m), 7.10-7.40 (11H, m), 7.61 (1H, d, J =15.4 Hz), 8.20-8.38 (2H, m), 9.83 (1H, bs), 10.64 (1H, bs), 11.76 (1H, bs).

元素分析値: C₄₁H₄₄N₂O₇ · HClとして

計算値(%) : C, 63.35; H, 6.35; N, 7.21.

実測値(%) : C, 63.22; H, 6.53; N, 7.59.

【0366】実施例83

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1.2.4で得られたメチル 1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート(1.83 g, 5.15 mmol)から題記化合物の遊離塩(2.19 g, 79%)を無定形品として得た。

IR (KBr) : 2948, 1736, 1701, 1595, 1499 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.55-1.82 (6H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.39 (2H, t, J =6.6 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.07-4.20 (2H, m), 5.53 (1H, s), 7.18 (1H, d, J =7.4 Hz), 7.21-7.40 (10H, m), 7.48 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J =8.4, 7.4 Hz).

元素分析値: C₃₂H₃₅N₃O₉ · 0·H₂Oとして

計算値(%) : C, 70.03; H, 6.57; N, 7.60.

実測値(%) : C, 69.88; H, 6.48; N, 7.62.

本品(500 mg, 0.923 mmol)を酢酸エチル(5.00 mL)に溶解し、4%塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 mL)を加え、濃縮後、題記化合物(393 mg, 74%)を無定形品として得た。

IR (KBr) : 2949, 1732, 1698, 1595, 1501 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.32-2.58 (2H, m), 2.94-3.20 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, J =7.4 Hz), 5.44 (1H, s), 7.187-44 (12H, m), 7.76 (1H, d, J =8.4 Hz), 8.52 (1H, bs), 12.14 (1H, bs).

元素分析値: C₃₂H₃₅N₃O₉ · HCl · 1·H₂Oとして

計算値(%) : C, 63.14; H, 6.52; N, 6.90.

実測値(%) : C, 63.10; H, 6.63; N, 6.68.

【0367】実施例84

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1.2.5で得られたメチル 1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート(3.16 g, 8.56 mmol)から題記化合物(1.82 g, 38%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点151-153°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3061, 3032, 2948, 2816, 1705, 1618, 1583, 1508, 1493, 1472 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.50-1.85 (6H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.04-2.26 (2H, m), 2.40 (2H, t, J =7.4 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.15 (2H, t, J =6.8 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 7.44 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J =8.8, 2.2 Hz), 8.85 (1H, d, J =2.0 Hz).

元素分析値: C₃₂H₃₅N₃O₉ · 2·H₂Oとして

計算値(%) : C, 70.44; H, 7.20; N, 7.70.

実測値(%) : C, 70.34; H, 6.40; N, 7.84.

【0368】実施例85

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1.2.6で得られたメチル 1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(1.70 g, 4.79 mmol)から題記化合物(1.78 g, 6%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点192-194°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2949, 1701, 1622, 1586, 1508, 1493 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56-1.98 (8H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.52 (1H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: C₃₂H₃₅N₃O₅として

計算値 (%) : C, 70.96; H, 6.51; N, 7.76.

実測値 (%) : C, 70.65; H, 6.56; N, 7.57.

【0369】実施例8-6

メチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

実施例2と同様の方法（方法4）により、参考例12.7で得られたメチル 1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート (3.16 g, 8.56 mmol) から題記化合物 (1.82 g, 38%) を無定形晶として得た。

IR (KBr) : 3027, 2944, 1699, 1622, 1586, 1508, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.84 (6H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (2H, d, J=21.2 Hz), 4.10 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.38 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4, 2.2 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値: C₃₃H₃₇N₃O₅・0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 70.64; H, 6.75; N, 7.49.

実測値 (%) : C, 70.69; H, 6.75; N, 6.95.

【0370】実施例8-7

メチル 2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオニート塩酸塩

実施例2と同様の方法（方法4）により、参考例12.8で得られたメチル 2-[1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオニート (2.00 g, 5.05 mmol) から題記化合物の遊離塩 (1.82 g, 38%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点148-150°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2948, 1730, 1698, 1622, 1586, 1507, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62 (6H, s), 1.52-1.84 (6H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.52 (1H, s), 7.16-7.38 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.22 (1H, bs).

元素分析値: C₃₅H₄₁N₃O₅・0.9H₂Oとして

計算値 (%) : C, 70.07; H, 7.19; N, 7.00.

実測値 (%) : C, 70.06; H, 7.23; N, 7.00.

本品 (870 mg, 1.49 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化合物 (857 mg, 93%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点223-225°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3500-2300, 2949, 1698, 1620, 1586, 1507, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (6H, s), 1.60-2.10 (6H, m), 2.24-2.46 (2H, m), 2.84-3.12 (4H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 3.96-4.10 (2H, m), 5.34 (1H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.56-7.66 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=1.4 Hz), 12.12 (1H, s).

元素分析値: C₃₅H₄₁N₃O₅・HCl・0.4H₂Oとして

計算値 (%) : C, 67.00; H, 6.88; N, 6.70.

実測値 (%) : C, 66.86; H, 6.83; N, 6.71.

【0371】実施例8-8

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボン酸

実施例4.7と同様の方法により、実施例8-3で得られたメチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボン酸シレート (600 mg, 1.11 mmol) から題記化合物 (584 mg, 100%) を無定形晶として得た。

IR (KBr) : 3700-2300, 3179, 3029, 2949, 1694, 1593, 1499 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-2.10 (8H, m), 2.22-2.42 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.46 (1H, s), 7.14-7.44 (12H, m), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz).

元素分析値: C₃₁H₃₃N₃O₅・0.9H₂Oとして

計算値 (%) : C, 68.47; H, 6.45; N, 7.72.

実測値 (%) : C, 68.73; H, 6.67; N, 7.32.

【0372】実施例8-9

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボン酸

実施例4.7と同様の方法により、実施例8-4で得られたメチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボン酸シレート (1.63 g, 3.01 mmol) から題記化合物 (920 mg, 58%) を合成した。メタノール/クロロホルムから再結晶して融点161-163°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3700-2700, 3187, 3058, 3029, 2951, 1698, 1615, 1563, 1493, 1472 cm⁻¹.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.86-2.00 (4H, m), 2.95-3.34 (1OH, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.02-4.16 (2H, m), 5.51 (1H, s), 7.10-7.40 (11H, m), 8.14 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.60 (1H, s).

元素分析値: C₃₁H₃₃N₃O₅・1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.13; H, 6.54; N, 7.58.

実測値(%) : C, 67.12; H, 6.69; N, 7.46.

【0373】実施例90

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

実施例47と同様の方法により、実施例85で得られたメチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(780 mg, 1.44 mmol)から題記化合物(309 mg, 41%)を合成した。メタノール-酢酸エチルから再結晶して融点177-179°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 3300-2050, 3029, 1694, 1615, 1566, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR(D₂O): δ: 1.50-2.30 (8H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.34-3.53 (2H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.10-4.24 (2H, m), 5.45 (1H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.21 (1H, bs), 8.60 (1H, s).

元素分析値: C₂₁H₂₂N₂O₃ · 1.3H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.57; H, 6.51; N, 7.63.

実測値(%) : C, 67.43; H, 6.22; N, 7.65.

【0374】実施例91

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-酢酸

実施例47と同様の方法により、実施例86で得られたメチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート(1.00 g, 1.80 mmol)から題記化合物(946 mg, 97%)を無定形品として得た。

IR(KBr): 3700-2300, 3167, 3029, 2935 1694, 1620, 1586, 1505, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR(DCl₃): δ: 1.42-1.82 (6H, m), 1.86-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.74-2.92 (2H, m), 2.94-3.24 (2H, m), 3.58-3.80 (5H, m), 5.44 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.44 (10H, m), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.60 (1H, s).

元素分析値: C₂₂H₂₄N₂O₃ · 2.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 65.51; H, 6.87; N, 7.16.

実測値(%) : C, 66.00; H, 6.73; N, 6.51.

【0375】実施例92

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-カルボニトリル

実施例61と同様の方法により、ベンジルプロミドの代わりに臭化アン (657 mg, 6.20 mmol)を用いて、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.50 g, 5.17 mmol)から題記化合物(1.69 g, 64%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点10

6-107°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 2946, 2265, 1744, 1709, 1607, 1493, 1478 cm⁻¹.

¹H-NMR(DCl₃): δ: 1.50-1.86 (6H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.03-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.46 (11H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₂₁H₂₂N₂O₃として

計算値(%) : C, 73.21; H, 6.34; N, 11.02.

実測値(%) : C, 72.95; H, 6.14; N, 10.92.

【0376】実施例93

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレオニトリル

実施例61と同様の方法により、ベンジルプロミドの代わりに5-ブロモバレオニトリル(1.09 ml, 9.31 mmol)を用いて、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.00 g, 6.20 mmol)から題記化合物の遊離度(2.32 g, 66%)を油状物として得た。

¹H-NMR(DCl₃): δ: 1.64-2.00 (12H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.08-4.20 (4H, m), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, ddd, J=8.8, 6.8, 2.0 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz).

本品(1.24 g, 2.20 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩酸水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(848 mg, 6.64 ml)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点119-121°Cの無色結晶を得た。

IR(KBr): 3700-3150, 2932, 2250, 1698, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR(DCl₃): δ: 1.64-2.00 (6H, m), 2.24-2.50 (4H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 2.96-3.18 (4H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.52-3.70 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.06-4.24 (4H, m), 5.50 (1H, s), 7.20-7.44 (12H, m), 7.62-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₂₃H₂₄N₂O₃ · HCl · 1.0H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.89; H, 7.00; N, 9.05.

実測値(%) : C, 67.79; H, 7.06; N, 9.06.

【0377】実施例94

エチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート塩酸塩

実施例60の中間体として得られたエチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート(2.04 g, 3.33 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩酸水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化

合物(1.89 g, 88%)を無定形品として得た。

IR (KBr) : 3700-3150, 2938, 2647, 2585, 2514, 1728, 1699, 1651, 1609, 1485 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65-1.78 (4H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 1.94-2.20 (6H, m), 2.35 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.30-2.58 (2H, m), 3.00-3.24 (4H, m), 3.35-3.48 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.02-4.20 (1H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.44 (1H, s), 7.28-7.42 (12H, m), 7.69 (1H, t, J=7.0 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.4 Hz), 11.58 (1H, bs).

元素分析値 : C₃₇H₄₅N₃O₆ · HCl · 2.0H₂Oとして

計算値(%) : C, 64.95; H, 7.37; N, 6.14.

実測値(%) : C, 64.80; H, 7.08; N, 6.16.

【0378】実施例9 5

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-へキサエト塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例15 0で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-へキサエト(6.90 g, 15.7 mmol)から題記化合物の遊離塩(7.68 g, 78%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.34-1.84 (12H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.37 (2H, t, J=8.0Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.38-3.74 (1H, m), 4.00-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz).

本品(6.90 g, 15.7 mmol)を酢酸エチル(10.0ml)に溶解し、4N塗化水素の酢酸エチル溶液(2.00 ml)を加え、題記化合物(7.68 g, 78%)を合成した。n-ヘキサンから再結晶して融点149-151°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3700-3150, 2938, 2649, 1728, 1701, 1655,

1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.32-1.50 (2H, m), 1.60-1.94 (8H, m), 1.94-2.20 (4H, m), 2.30 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.22-2.50 (2H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.50 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=7.4 Hz), 12.47 (1H, bs).

元素分析値 : C₃₈H₄₇N₃O₆ · HCl · 0.4H₂Oとして

計算値(%) : C, 68.18; H, 7.35; N, 6.28.

実測値(%) : C, 68.12; H, 7.48; N, 6.39.

【0379】実施例9 6

メチル1-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例15 2で得られたメチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキ

ソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート(1.47 g, 3.47 mmol)から題記化合物(2.01g, 95%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-2.20 (14H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.38-2.52 (4H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.52 (1H, s), 7.14-7.38 (12H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz).

本品(2.01 g, 3.30 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塗化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(1.49 g, 70%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点178-180°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 3700-3100, 2949, 1740, 1707, 1661, 1607, 1481 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.14 (10H, m), 2.30-2.60 (6H, m), 2.92-3.22 (4H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 5.52 (1H, s), 7.12-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.2 Hz), 12.14 (1H, bs).

元素分析値 : C₃₇H₄₅N₃O₆ · HCl · 0.8H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.17; H, 6.83; N, 6.54.

実測値(%) : C, 67.27; H, 6.96; N, 6.36.

【0380】実施例9 7

メチル1-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例15 3で得られたメチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート(5.00 g, 11.4 mmol)から題記化合物(1.07g, 15%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46-2.00 (18H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.26-2.42 (2H, m), 2.69-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 5.52 (1H, s), 7.16-7.38 (12H, m), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.6 Hz).

本品(1.07 g, 1.72 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塗化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(863 mg, 76%)の無定形品を得た。

IR (KBr) : 3343, 2936, 2670, 1738, 1703, 1661, 1607, 1481 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.58 (18H, m), 2.80-3.26 (4H, m), 3.26-3.42 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.80-3.92 (1H, m), 4.08-4.30 (2H, m), 5.43 (1H, s), 7.16-7.42 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=7.0 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.02 (1H, bs).

元素分析値 : C₃₉H₄₇N₃O₆ · HCl · 3.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 63.10; H, 7.39; N, 5.81.

実測値(%) : C, 62.96; H, 7.36; N, 5.65.

【0381】実施例98

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサン酸

実施例4.7と同様の方法により、実施例95で得られたエチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサンエート(6.68 g, 10.7 mmol)から題記化合物(5.83 g, 91%)を合成した。n-ヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して融点155-157°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2926, 2855, 1701, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.22-1.40 (4H, m), 1.48-2.12 (6H, m), 2.19 (2H, t, J =6.0 Hz), 2.52-2.64 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 4.18 (2H, t, J =6.0 Hz), 4.15-4.30 (2H, m), 5.45 (1H, s), 7.13 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.18-7.40 (1H, m), 7.64 (1H, t, J =7.0 Hz), 8.24 (1H, d, J =8.0 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5$ · 1. H_2O として

計算値(%) : C, 70.02; H, 7.38; N, 6.80.

実測値(%) : C, 69.96; H, 7.09; N, 6.73.

【0382】実施例99

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタン酸

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1.5.1で得られたエチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート(5.0 g, 10.7 mmol)から題記化合物のエチルエステル(2.60 g, 37%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, J =7.4 Hz), 1.30-1.43 (6H, m), 1.54-1.84 (10H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 2.28 (2H, t, J =7.4 Hz), 2.38 (2H, t, J =7.0 Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 4.00-4.18 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.36 (12H, m), 7.65 (1H, dd, J =8.8, 7.0, 1.4 Hz), 8.22 (1H, dd, J =8.0, 1.4 Hz).

本品(2.60 g, 3.98 mmol)から実施例4.7と同様の方法により題記化合物(2.18 g, 88%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2932, 1701, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.46-2.15 (18H, m), 2.21 (2H, t, J =7.0 Hz), 2.64-3.00 (6H, m), 3.58-3.70 (1H, m), 4.04-4.20 (4H, m), 5.47 (1H, s), 7.12-7.42 (12H, m), 7.65 (1H, t, J =7.4 Hz), 8.22 (1H, d, J =8.0 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5$ · $\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 68.18; H, 7.35; N, 6.28.

実測値(%) : C, 68.12; H, 7.48; N, 6.39.

【0383】実施例100

1-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシカルボン酸

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1.5.4で得られた1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシカルボン酸(2.35 g, 5.55 mmol)から題記化合物(2.07 mg, 6.1%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3200-2100, 2934, 2861, 1703, 1659, 1607, 1495, 1481 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.32-2.10 (14H, m), 2.22-2.28 (2H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.68-3.40 (6H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.18-4.40 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.06 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.12-7.42 (11H, m), 7.56 (1H, t, J =8.2 Hz), 8.12 (1H, d, J =7.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_5$ · 2.6H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.68; H, 7.40; N, 6.40.

実測値(%) : C, 67.59; H, 7.51; N, 6.32.

【0384】実施例101

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-古草酸

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1.5.5で得られたエチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート(2.41 g, 5.55 mmol)から題記化合物のエチルエステル(2.41 g, 6%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, J =7.2 Hz), 1.55-1.84 (10H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.30-2.42 (4H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.05-4.18 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.85-7.94 (1H, m).

本品(2.41 g, 3.83 mmol)から実施例4.7と同様の方法により題記化合物(2.12 g, 92%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2938, 1701, 1655, 1601, 1559, 1505, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.45-2.15 (12H, m), 2.21 (2H, t, J =7.0 Hz), 2.64-3.00 (6H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.17 (2H, t, J =6.2 Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J =9.0, 4.4 Hz), 7.18-7.44 (11H, m), 7.91 (1H, dd, J =8.0, 3.0 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$ · 1.8H₂Oとして

計算値(%) : C, 66.29; H, 6.93; N, 6.63.

実測値(%) : C, 66.57; H, 6.82; N, 6.24.

【0385】実施例102

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-

3-吉草酸塩酸塩

実施例2と同様の方法（方法4）により、参考例156で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート（3.14 g, 7.42 mmol）から題記化合物のエチルエステル（1.89 g, 40%）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-1.82 (12H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.04-4.18 (6H, m), 5.52 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, s).

本品（1.89 g, 2.94 mmol）から実施例47と同様の方法により題記化合物の遊離塩を油状物として得た。これを酢酸エチル（5.00 mL）に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液（1.00 mL）を加え、題記化合物（1.54 g, 8%）を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3500-2400, 2948, 1698, 1651, 1559, 1505, 1480 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.30 (14H, m), 2.48-2.62 (3H, m), 2.84-2.96 (4H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.22-4.34 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.34 (11H, m), 7.70 (1H, d, J=3.0 Hz).

元素分析値: C₁₆H₁₄N₂O₆ · HCl · 1.0H₂Oとして

計算値（%）: C, 64.71; H, 6.94; N, 6.29.

実測値（%）: C, 64.42; H, 6.58; N, 6.04.

【0386】実施例103

エチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート

実施例2と同様の方法（方法4）により、参考例157で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート（4.10 g, 8.72 mmol）から題記化合物（3.77 g, 66%）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.60-1.88 (10H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.32-2.48 (4H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 4.06-4.22 (4H, m), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 7.56 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.49 (1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 9.08 (1H, d, J=1.6 Hz).

【0387】実施例104

6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例39と同様の方法により、実施例103で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート（2.57 g, 3.91 mmol）から題記

化合物のエチルエステル（1.83 g, 75%）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.56-1.84 (10H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.72 (2H, bs), 4.02-4.18 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.03-7.29 (11H, m), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz).

本品（1.83 g, 2.92 mmol）から実施例47と同様の方法により題記化合物（1.67 g, 96%）を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3345, 3220, 2955, 1690, 1645, 1590, 1508, 1487 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48-2.02 (12H, m), 2.16 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.12-2.34 (2H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.04 (2H, bs), 3.66-3.78 (1H, m), 4.06-4.22 (4H, m), 5.44 (1H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.20-7.36 (10H, m), 7.48 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値: C₂₅H₂₄N₂O₆ · 2.0H₂Oとして

計算値（%）: C, 66.23; H, 7.30; N, 8.83.

実測値（%）: C, 66.08; H, 7.10; N, 8.42.

【0388】実施例105

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例2と同様の方法（方法4）により、参考例160で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ペラレート（3.31 g, 7.50 mmol）から題記化合物のエチルエステル（3.60 g, 77%）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.60-2.42 (16H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 4.00-4.16 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.51 (1H, s), 7.08-7.40 (12H, m), 7.47 (1H, s).

本品（910 mg, 1.45 mmol）から実施例47と同様の方法により題記化合物（696 mg, 80%）を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点234-236°Cの無色晶を得た。

IR (KBr): 3600-2000, 2963, 2944, 1694, 1647, 1584, 1491 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 1.50-2.04 (12H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90-3.58 (4H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 4.02-4.22 (4H, m), 5.47 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.40 (11H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析値: C₂₅H₂₄N₂O₆ · 1.5H₂Oとして

計算値（%）: C, 67.07; H, 7.08; N, 6.70.

実測値（%）: C, 67.15; H, 6.93; N, 6.67.

【0389】実施例106

6-ベンジルオキソ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例10 5で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート(1.34 g, 2.13 mmol)及び炭酸カリウム(354 mg, 2.56 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50.0 mL)懸濁液にベンジルブロミド(30mL, 2.56 mmol)を滴下し、反応混合物を室温で18時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留めた。残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物のエチルエステル(450 mg, 29%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.48-1.80 (10H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.06-2.28 (2H, m), 2.28-2.45 (4H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 3.36-3.56 (1H, m), 4.02-4.18 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.22-7.45 (17H, m), 7.74 (3H, d, J=2.6 Hz).

本品(450 mg, 0.627 mmol)から実施例4 7と同様の方法により題記化合物(445 mg, ほぼ100%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-2800, 3061, 3031, 2938 2870, 2523, 1998, 1651, 1593, 1476 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.08 (10H, m), 2.31 (2H, t, J=0.2 Hz), 2.26-2.44 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.4 Hz), 5.13 (2H, s), 5.44 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.24-7.48 (11H, m), 7.77 (1H, d, J=3.0 Hz) z.

元素分析値: C₄₂H₄₇N₃O₅ · 3H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.49; H, 7.20; N, 5.62.

実測値(%) : C, 67.38; H, 6.80; N, 5.40.

【0390】実施例10 7

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例10 6と同様の方法により、実施例10 5で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート(1.31 g, 2.09 mmol)から、ベンジルブロミドの代わりにメチルプロモアセテート(237 mL, 2.50 mmol)を用いて題記化合物のエチルエ斯特尔(990 mg, 68%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-1.85 (10H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.08-2.28 (2H, m), 2.32-2.46 (4H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.42-3.54 (1

H, m), 3.82 (3H, s), 4.04-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.71 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.60 (1H, d, J=2.6 Hz).

本品(990 mg, 1.41 mmol)から実施例4 7と同様の方法により題記化合物(885 mg, 96%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3300, 2940, 2529, 1694, 1651, 1597, 1555, 1505, 1478 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.08 (12H, m), 2.08-2.32 (4H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.02-4.20 (6H, m), 5.43 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20-7.38 (11H, m), 7.57 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値: C₃₇H₄₇N₃O₆ · 3H₂Oとして計算値(%) : C, 62.12; H, 6.96; N, 5.87.

実測値(%) : C, 62.01; H, 6.58; N, 5.54.

【0391】実施例10 8

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸強酸塩

実施例10 6と同様の方法により、実施例10 5で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレート(1.53 g, 2.44 mmol)から、ベンジルブロミドの代わりにエチルプロモアセテート(523 mL, 3.66 mmol)を用いて題記化合物のエチルエ斯特尔(1.38 g, 76%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.56-1.83 (10H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.06-2.22 (4H, m), 2.32-2.44 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.02-4.22 (12H, m), 5.52 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.62 (1H, s).

本品(1.38 g, 1.86 mmol)から実施例4 7と同様の方法により題記化合物の遊離塩基油状物として得た。これを酢酸エチル(5.00 mL)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 mL)を加え、題記化合物(1.38 g, ほぼ100%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400-2300, 2948, 1696, 1651, 1505, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.06 (14H, m), 2.18-2.40 (4H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.02-3.20 (2H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.04-4.20 (4H, m), 5.43 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.16-7.42 (11H, m), 7.59 (1H, s).

元素分析値: C₃₉H₄₇N₃O₆ · HCl · 2H₂Oとして計算値(%) : C, 61.48; H, 6.93; N, 5.52.

実測値(%) : C, 61.45; H, 6.37; N, 5.11.

【0392】実施例109

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-N-エトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩
実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.20 g, 2.22 mmol)及びグリシンメチルエステル塩酸塩(278 mg, 2.66 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20.0 mL)溶液に、シアノリん酸ジエチル(425 mL, 2.66 mmol)及びトリエチルアミン(926 mL, 6.65 mmol)を順次加え、反応混合物を室温で17時間かき混ぜた。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物のメチルエヌテル(883 mg, 65%)を油状物として得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54-1.84 (6H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.38 (2H, t, J =8.8 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04-4.20 (4H, m), 4.82 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.30 (1H, bs), 7.18-7.38 (12H, m), 7.68 (1H, dd, J =7.4, 5.4, 2.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J =8.2, 1.4 Hz).

本品(399 mg, 0.650 mmol)を酢酸エチル(5.00 mL)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 mL)を加え、題記化合物(275 mg, 65%)を無定形晶として得た。

IR (KBr) : 2938, 1748, 1661, 1609, 1547, 1485 cm⁻¹.
¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70-2.82 (8H, m), 2.94-3.20 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.89-3.90 (1H, m), 3.92-4.28 (4H, m), 4.81 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.60 (1H, bs), 7.16-7.40 (12H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 8.21 (1H, d, J =7.6 Hz), 11.79 (1H, bs).

元素分析値: $C_{27}H_{44}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O$ として
計算値(%) : C, 64.93; H, 6.74; N, 8.19.

実測値(%) : C, 64.74; H, 6.79; N, 8.27.

【0394】実施例111

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩
実施例109と同様の方法により、実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.20 g, 2.22 mmol)から、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにb-アラニンエチルエヌテル塩酸塩(40 mg, 2.66 mmol)を用いて題記化合物のエチルエヌテル(1.06g, 65%)を油状物として得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (3H, t, J =7.4 Hz), 1.54-1.84 (6H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, J =7.0 Hz), 2.54 (2H, t, J =5.8 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.66 (3H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.72 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.35 (1H, bs), 7.18-7.38 (12H, m), 7.68 (1H, dd, J =8.8, 7.0, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J =8.0, 1.4 Hz).

本品(448 mg, 0.699 mmol)を酢酸エチル(5.00 mL)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 mL)を加え、題記化合物(313 mg, 66%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点123-124°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr) : 2936, 2800-2300, 1728, 1705, 1659, 1611, 1551, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, t, J =7.2 Hz), 1.78-2.16 (6H, m), 2.34-2.56 (2H, m), 2.51 (2H, t, J =6.0 Hz), 2.92-3.20 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 4.15 (2H, q, J =7.0 Hz), 4.71 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.42 (1H, bs), 7.18-7.40 (12H, m), 7.71 (1H, t, J =

7.2 Hz), 8.23 (3H, d, J=7.6 Hz), 11.97 (3H, bs).

元素分析値: C₃₇H₄₂N₄O₂ · HCl · 1.6H₂Oとして

計算値 (%): C, 62.94; H, 6.88; N, 7.94.

実測値 (%): C, 62.92; H, 6.69; N, 7.90.

【0395】実施例112

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオニアミド塩酸塩

実施例109と同様の方法により、実施例52で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオニアミド(1.30 g, 2.34 mmol)から、題記化合物のメチルエステル(1.39 g, 95%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-1.84 (gl, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00-4.18 (4H, m), 4.42 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.53 (3H, s), 6.60 (1H, bs), 7.20-7.38 (12H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

本品(616 mg, 0.983 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(380 mg, 58%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 2937, 1740, 1699, 1655, 1609, 1549, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72-2.20 (gl, m), 2.20-2.46 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.90-3.72 (4H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 4.03 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.18-4.30 (2H, m), 4.34-4.48 (2H, m), 5.41 (1H, s), 7.10-7.42 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.4 Hz), 10.96 (1H, bs).

元素分析値: C₃₈H₄₂N₄O₂ · HCl · 2.6H₂Oとして

計算値 (%): C, 60.90; H, 6.84; N, 7.89.

実測値 (%): C, 60.89; H, 6.65; N, 8.11.

【0396】実施例113

N-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

実施例47と同様の方法により、実施例109で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(740 mg, 1.21 mmol)から題記化合物(600 mg, 95%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 3031, 2934, 1701, 1655, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.06 (2H, m), 2.38-2.58 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74-3.86 (3H, m), 3.77 (2H, d, J=4.0

Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 4.79 (2H, s), 5.41 (1H, s), 6.60 (3H, bs), 7.16-7.44 (12H, m), 7.69 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.28 (3H, d, J=7.8 Hz).

元素分析値: C₃₈H₄₂N₄O₂ · 0.9H₂Oとして

計算値 (%): C, 66.41; H, 6.52; N, 9.11.

実測値 (%): C, 66.48; H, 6.88; N, 8.89.

【0397】実施例114

N-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

実施例47と同様の方法により、実施例110で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(626 mg, 0.977 mmol)から題記化合物(362 mg, 61%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3100, 2957, 1705, 1661, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.38 (8H, m), 2.80-3.15 (6H, m), 3.20 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.02-4.15 (2H, m), 4.92 (2H, s), 5.44 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.13-7.42 (11H, m), 7.51 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.2 Hz).

元素分析値: C₃₉H₄₄N₄O₂ · 2.7H₂Oとして

計算値 (%): C, 63.56; H, 6.92; N, 8.47.

実測値 (%): C, 63.63; H, 6.69; N, 8.04.

【0398】実施例115

N-(2-カルボキシルエチル)-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

実施例47と同様の方法により、実施例111で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(950 mg, 1.55 mmol)から題記化合物(515 mg, 54%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2938, 1701, 1655, 1642, 1580, 1522, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58-2.14 (6H, m), 2.28-2.40 (4H, m), 2.62-3.26 (6H, m), 3.38-3.52 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.44 (1H, s), 6.79 (1H, bs), 7.10-7.38 (12H, m), 7.68 (1H, t, J=9.0 Hz), 8.27 (3H, d, J=9.6 Hz).

元素分析値: C₃₉H₄₆N₄O₂ · 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.61; H, 6.65; N, 9.01.

実測値 (%): C, 67.69; H, 7.19; N, 8.98.

【0399】実施例116

N-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ

キナゾリン-3-プロピオニアミド塩酸塩

実施例4 7と同様の方法により、実施例1 12で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メトキカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオニアミド(775 mg, 1.24 mmol)から題記化合物の遊離塩を油状物として得た。これを酢酸エチル(5.00 mL)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 mL)を加え、題記化合物(274 mg, 34%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2936, 1740, 1699, 1655, 1609, 1543, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-3.21 (14H, m), 3.70 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.86-3.92 (2H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 4.10-4.32 (2H, m), 4.32-4.48 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.10-7.42 (12H, m), 7.60-7.78 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=6.6 Hz).

元素分析値: C₂₅H₃₂N₂O₃ · HCl · 2.2H₂Oとして

計算値(%) : C, 61.02; H, 6.64; N, 8.13.

実測値(%) : C, 60.97; H, 6.92; N, 8.53.

【0400】実施例1 17

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシ酢酸

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例1 6 5で得られたエチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシアセテート(1.71 g, 4.00 mmol)から題記化合物のエチルエスセル(1.51 g, 62%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.85 (6H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.36-3.52 (1H, m), 3.87 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.06-4.22 (2H, m), 4.36 (2H, t, J=5.6 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz).

本品(1.51 g, 2.46 mmol)から実施例4 7と同様の方法により題記化合物(1.36 g, 95%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2948, 1699, 1659, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.10 (6H, m), 2.26-2.46 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.88-3.06 (2H, m), 3.06-3.24 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.85 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.93 (2H, s), 4.22-4.36 (2H, m), 4.40 (2H, t, J=4.4 Hz), 5.42 (1H, s), 6.52 (1H, bs), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.40 (11H, m), 7.63 (1H, dd, d, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz), 8.20 (1H, d, J=7.0 Hz).

元素分析値: C₂₅H₃₂N₂O₃ · 2.4H₂Oとして

計算値(%) : C, 64.93; H, 7.02; N, 6.68.

実測値(%) : C, 64.89; H, 6.61; N, 6.45.

【0401】実施例1 18

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸エチル塩酸塩

実施例2と同様の方法により、参考例1 9 4で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸エチル(0.54 g, 1.22 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.69 g, 90%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1744, 1705, 1663, 1603 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.82 (6H, s), 1.40-1.95 (8H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.11-4.24 (4H, m), 5.51 (1H, s), 7.15-7.36 (12H, m, ArH), 7.73 (1H, dd, J=5.6 Hz, 4.0 Hz).

本品(0.69 g)を酢酸エチル(3.0 mL)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.35 mL)を加え濃縮した。残渣を五級鉄の存在下、50°Cで乾燥して題記化合物(0.61 g, 82%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3405, 2980, 2938, 2475, 2375, 1740, 1705, 1659, 1603 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-2.22 (8H, m), 1.69 (6H, s), 2.80-3.75 (7H, m), 3.95 (3H, s), 3.99-4.09 (4H, m), 5.68 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.25-7.59 (13H, m, ArH).

元素分析値: C₂₇H₄₅N₂O₃ · HCl 0.5H₂O

計算値(%) : C, 66.01; H, 7.04; N, 6.24

実測値(%) : C, 66.25; H, 7.21; N, 6.29

【0402】実施例1 19

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-(1-ビロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸エチル塩酸塩

実施例2と同様の方法により、参考例1 9 5で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(1-ビロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸エチル(0.44 g, 0.92 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.55 g, 90%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2940, 2867, 2811, 2772, 1744, 1707, 1665, 1516 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.55-1.98 (8H, m), 1.85 (6H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.71-2.82 (2H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.53 (1H, s), 6.37 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.10 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.21-7.37 (10H, m, ArH), 7.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.6 Hz).

本品(0.55 g)を酢酸エチル(3.0 mL)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.35 mL)を加え濃縮した。残渣

を五酸化リンの存在下、50°Cで乾燥して題記化合物(0.4 g, 82 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 2980, 2938, 2485, 2400, 1736, 1705, 1663, 1626, 1597, 1514 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.55-2.25 (8H, m), 1.73 (6H, s), 2.80-3.75 (7H, m), 4.02-4.12 (4H, m), 5.68 (1H, d, J=10.4 Hz), 6.30 (2H, t, J=2.0 Hz), 7.20-7.45 (12H, m, ArH), 7.60 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.96-8.04 (2H, m, ArH).

元素分析値: C₄₅H₄₂N₆O₅ HCl 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.83; H, 6.83; N, 7.91

実測値(%) : C, 68.08; H, 6.94; N, 7.61

【0403】実施例1 2 0

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例2と同様の方法により、参考例1 9 6で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(0.54 g, 1.08 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.70 g, 94 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3061, 3029, 2942, 2867, 2811, 2774, 1752, 1705, 1661, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53-2.00 (8H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 1.96 (6H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.04-4.11 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.18-7.69 (16H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.15 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz).

本品(0.62 g, 0.90 mmol),錐鉛末(0.90 g),酢酸(9.0 mL)および水(1.0 mL)の混合物を室温で1時間激烈かきませた。錐鉛末を涙別したのち、涙液をクロロホルムで抽出出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)した後、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.25 mL)を加え濃縮した。残渣をエチルエーテルで処理することにより題記化合物(0.48 g, 87 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2700, 2600, 1740, 1705, 1663, 1607 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70 (6H, s), 1.55-2.20 (8H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.50 (12H, m, ArH), 7.72-7.80 (1H, m, ArH), 8.00 (1H, dd, J=1.3 Hz, 7.7 Hz).

元素分析値: C₄₅H₄₂N₆O₅ HCl 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 66.38; H, 6.72; N, 6.83

実測値(%) : C, 66.45; H, 6.77; N, 6.78

【0404】実施例1 2 1

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例2と同様の方法により、参考例1 9 7で得られ

た2-[1-(4-ブロモブチル)-6-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(0.77 g, 1.50 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.97 g, 92 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1705, 1661, 1624, 1595, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.45 (12H, m), 1.95 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 5.34 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.16-7.61 (15H, m, ArH), 7.87-7.92 (3H, m, ArH).

実施例1 2 0と同様の方法により、本品(0.70 g, 1.00 mmol)から題記化合物(0.51 g, 82 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2506, 1736, 1701, 1663, 1624, 1595, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (6H, s), 1.55-2.20 (8H, m), 2.90-3.70 (7H, m), 2.36 (3H, s), 4.02-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.41 (11H, m, ArH), 7.58 (1H, dd, J=8.7 Hz, 1.9 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析値: C₄₅H₄₂N₆O₅ HClとして

計算値(%) : C, 67.78; H, 6.83; N, 6.78

実測値(%) : C, 67.92; H, 6.70; N, 6.75

【0405】実施例1 2 2

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例2と同様の方法により、参考例1 9 8で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(1.44 g, 2.71 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.74 g, 89 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1753, 1705, 1659, 1601 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.00 (8H, m), 1.94 (6H, s), 2.03-2.40 (4H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.19-4.27 (2H, m), 5.33 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.61 (15H, m, ArH), 7.70-7.78 (1H, m, ArH), 7.87-7.92 (2H, m, ArH).

実施例1 2 0と同様の方法により、本品(1.44 g, 2.00 mmol)から題記化合物(1.17 g, 92 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2942, 2598, 2512, 1736, 1705, 1659, 1601 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-2.25 (8H, m), 1.68 (6H, s), 2.75-3.75 (7H, m), 3.94 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.22-7.62 (15H, m, ArH).

元素分析値: C₄₅H₄₁N₆O₅ HClとして

計算値(%) : C, 66.08; H, 6.65; N, 6.61

実測値(%) : C, 66.05; H, 6.84; N, 6.45

【0406】実施例1 2 3

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-5フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例199で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-5フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(1.80 g, 3.47 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.70 g, 69 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2813, 1752, 1713, 1669, 1618, 1599 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.97 (8H, m), 1.95 (6H, s), 2.03-2.17 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.39-3.50 (3H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.36 (2H, s), 5.52 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J=10.5 Hz, 8.3 Hz), 7.09-7.62 (15H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, n, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(1.41 g, 2.00 mmol)から題記化合物(1.13 g, 91 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 2934, 2708, 1736, 1709, 1667, 1618 cm⁻¹.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68 (6H, s), 1.50-2.20 (8H, m), 2.80-3.73 (7H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J=11.0 Hz, 8.2 Hz), 7.22-7.40 (11H, m, ArH), 7.68-7.79 (3H, m, ArH).

元素分析値: C₃₄H₃₈N₂O₂F HClとして

計算値 (%): C, 65.43; H, 6.30; N, 6.73

実測値 (%): C, 65.07; H, 6.25; N, 6.58

【0407】実施例124

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例200で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(1.71 g, 3.29 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(2.06 g, 89 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2867, 2811, 1752, 1707, 1665, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-1.98 (8H, m), 1.95 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.22-7.61 (15H, m, ArH), 7.81 (1H, dd, J=8.1 Hz, 2.7 Hz), 7.88-7.93 (2H, n, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(2.05 g, 2.90 mmol)から題記化合物(1.60 g, 88 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 3027, 2938, 2600, 2515, 1734, 1705, 1663, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70 (6H, s), 1.55-2.20 (8H,

m), 2.80-3.75 (7H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m, ArH), 7.52-7.74 (3H, m, ArH).

元素分析値: C₃₄H₃₈N₂O₂F HClとして

計算値 (%): C, 65.43; H, 6.30; N, 6.73

実測値 (%): C, 65.21; H, 6.43; N, 6.52

【0408】参考例125

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル)-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例201で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(1.94 g, 3.61 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.93 g, 56 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1709, 1667, 1524 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-2.00 (8H, m), 1.94 (6H, s), 2.05-2.21 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.41-3.52 (3H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (3H, s), 7.21-7.63 (15H, m, ArH), 7.88-7.97 (2H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(0.92 g, 1.27 mmol)から題記化合物(0.70 g, 86 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 3063, 2934, 2614, 2514, 1740, 1709, 1665, 1636, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (6H, s), 1.50-2.20 (8H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.24-7.40 (10H, m, ArH), 7.69-7.78 (1H, m, ArH), 7.91-8.00 (1H, m, ArH).

元素分析値: C₃₄H₃₈N₂O₂F₂ HClとして

実測値 (%): C, 63.60; H, 5.96; N, 6.54

計算値 (%): C, 63.45; H, 6.01; N, 6.31

【0409】実施例126

2-[6-クロロ-2,4-ジオキソ-1-(4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例202で得られた2-[6-クロロ-1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酢酸フェナシル(1.07 g, 2.00 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.26 g, 87 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1707, 1667, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-2.25 (10H, m), 1.95 (6H, s), 2.35-2.42 (2H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.01-4.09 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.24-7.62 (15H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.10 (1H, d, J=2.6 Hz).

実施例120と同様の方法により、本品(1.03 g, 1.43 mmol)から題記化合物(0.82 g, 90 %)を無定形晶の

粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2504, 1709, 1665, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 1.50-2.22 (8H, m), 1.68 (6H, s), 2.75-3.67 (7H, m), 4.03-4.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.50 (10H, n, ArH), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl HCl}$ として

計算値 (%): C, 63.75; H, 6.14; N, 6.56

実測値 (%): C, 63.58; H, 6.38; N, 6.47

【0 4 1 0】 実施例 1 2 7

2-[7-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸塩
実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 3 で得られた2-[7-クロロ-1-(4-)2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸塩

実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 3 で得られた2-[7-クロロ-1-(4-)2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸フェナシル(1.07 g, 2.00 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.15g, 80 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2922, 2942, 1750, 1709, 1667, 1605 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.25 (10H, m), 1.95 (6H, s), 2.35-2.42 (2H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.61 (15H, n, ArH), 7.88-7.92 (2H, m, ArH), 8.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例 1 2 0 と同様の方法により、本品(0.93 g, 1.29 mmol)から題記化合物(0.76 g, 92 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2938, 2510, 1736, 1709, 1665, 1605, 1590 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 1.50-2.15 (8H, m), 1.68 (6H, s), 2.80-3.70 (7H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, n, ArH), 7.59 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl HCl}$ として

計算値 (%): C, 63.75; H, 6.14; N, 6.56

実測値 (%): C, 64.14; H, 6.22; N, 6.16

【0 4 1 1】 実施例 1 2 8

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[*g*]キナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸塩
実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 4 で得られた2-[1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[*g*]キナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸フェナシル(0.93 g, 1.69 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.1 g, 81 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1705, 1663, 1632, 1603 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.00 (8H, m), 2.00 (6H, s), 2.05-2.18 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.7-2.81 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.14-4.22 (2H,

m), 5.36 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.21-7.60 (16H, m, ArH), 7.83-7.96 (4H, m, ArH), 8.74 (1H, s, ArH). 実施例 1 2 0 と同様の方法により、本品(1.00 g, 1.36 mmol)から題記化合物(0.80 g, 90 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2707, 1740, 1701, 1661, 1632, 1603, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 1.74 (6H, s), 1.50-2.20 (8H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.40 (10H, m, ArH), 7.47-7.55 (1H, m, ArH), 7.63-7.70 (1H, m, ArH), 7.90 (1H, s, ArH), 8.01-8.14 (2H, m, ArH), 8.70 (1H, s, ArH). 元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl HCl}$ として

計算値 (%): C, 69.55; H, 6.45; N, 6.40

実測値 (%): C, 69.25; H, 6.41; N, 6.49

【0 4 1 2】 実施例 1 2 9

2-[6-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ビペラジニル]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸塩
実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 2 で得られた2-[6-クロロ-1-(4-フルオロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸フェナシル(1.02 g, 1.90 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.93 g, 76 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2944, 2818, 1752, 1707, 1665, 1609, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.85 (4H, m), 1.96 (6H, s), 2.43-2.50 (2H, m), 2.59-2.64 (4H, m), 3.10-3.14 (4H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.83-7.01 (15H, n, ArH), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.43-7.62 (4H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

実施例 1 2 0 と同様の方法により、本品(0.65 g, 1.00 mmol)から題記化合物(0.46 g, 81 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2944, 2710, 2620, 1744, 1707, 1665, 1607, 1512 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 1.55-1.93 (4H, m), 1.71 (6H, s), 3.00-3.22 (6H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.06-4.12 (2H, m), 6.99-7.14 (4H, m, ArH), 7.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6 Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl HCl H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 54.65; H, 5.82; N, 9.80

実測値 (%): C, 54.62; H, 5.85; N, 9.84

【0 4 1 3】 実施例 1 3 0

2-[7-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ビペラジニル]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酸塩酸塩
実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 3 で得られ

た2-[7-クロロ-1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソアツフェナシル(0.70 g, 1.31 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.54 g, 63 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2820, 1752, 1709, 1667, 1605, 1580, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.90 (4H, m), 1.96 (6H, s), 2.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.60-2.65 (4H, m), 3.13-3.17 (4H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.85-7.01 (4H, m, ArH), 7.16-7.27 (2H, m), 7.42-7.62 (3H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz).

実施例120と同様の方法により、本品(0.53 g, 0.82 mmol)から題記化合物(0.46 g, 97 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2990, 2942, 2510, 2450, 1734, 1709, 1665, 1605, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.58-1.95 (4H, m), 1.71 (6H, s), 3.03-3.26 (6H, m), 3.48-3.80 (組, m), 4.07-4.14 (2H, m), 7.00-7.15 (4H, m, ArH), 7.34 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: C₁₆H₂₀N₄O₂FCI HCl 1.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 53.80; H, 5.90; N, 9.65

実測値 (%): C, 54.22; H, 5.78; N, 9.82

【0414】実施例131

2-[2,4-ジオキソ-1-(4-(ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソアツ酸塩酸塩
実施例27と同様の方法により、参考例197で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-6-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソアツ酸エナシルエステル(0.55 g, 1.07 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.63 g, 86 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3027, 2942, 2876, 2811, 2774, 1752, 1705, 1661, 1624, 1597, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.80 (4H, m), 1.95 (6H, s), 2.25-2.60 (10H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.21 (1H, s), 5.34 (2H, s), 7.11-7.63 (15H, m, ArH), 7.88-7.94 (3H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(0.57 g, 0.83 mmol)から題記化合物(0.49 g, 95 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 3400, 2940, 2580, 1730, 1701, 1655, 1624, 1595, 1508 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (6H, s), 1.50-1.85 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-3.90 (11H, m, ArH), 4.00-4.12 (2H, m), 7.22-8.00 (13H, m, ArH).

元素分析値: C₂₅H₂₈N₄O₂ HCl H₂Oとして

計算値 (%): C, 65.53; H, 6.95; N, 8.99

実測値 (%): C, 65.32; H, 7.13; N, 8.72

【0415】実施例132

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-(3-インドリル)ビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)で、4-ジフェニルメチキシビペリジンの代わりに4-(3-インドリル)ビペリジン(445 mg, 2.22 mmol)を用い、参考例86で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(600 mg, 2.02 mmol)から題記化合物の遊離塩(617 mg, 73%)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点146-147°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1695, 1684, 1608, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.98 (4H, m), 2.02-2.24 (4H, m), 2.48 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.79-2.98 (2H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=7.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.05-7.30 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.60-7.75 (2H, m), 7.98 (1H, bs), 8.21 (1H, d, J=7.2 Hz).

元素分析値: C₂₅H₂₈N₄O₂ · 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 70.56; H, 6.87; N, 13.17.

実測値 (%): C, 70.48; H, 7.01; N, 12.87.

本品(500 mg, 1.20 mmol)を酢酸エチル(10.0 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(609 mg, ほぼ100%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点250-252°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3606, 3317, 3037, 2655, 2800-2200, 1697, 1675, 1608, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.28 (6H, m), 2.40-2.70 (4H, m), 2.80-3.24 (5H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.08-4.25 (2H, m), 7.02-7.46 (5H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.65 (1H, bs), 10.60 (1H, bs), 12.06 (1H, bs).

元素分析値: C₂₅H₂₈N₄O₂ · HCl · 0.6H₂Oとして

計算値 (%): C, 64.74; H, 6.56; N, 12.08.

実測値 (%): C, 64.68; H, 6.53; N, 11.83.

【0416】実施例133

3-[2-(2-シアノメトキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメチキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメチキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.72 g, 1.5 mmol)をDMF(20 ml)に溶解し、NaH(60 %油性, 80 mg, 2.0 mmol)を加えた。10分かきませた後、(2-クロロエトキシ)アセトニトリル(0.27 g, 2.3 mmol)を加えて、90°Cで一夜かきませた。冷後、反応混合物に水を加えてエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、濾液を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して題記化合物(0.78 g, 92 %)を得た。

油状物として得た。

IR (KBr): 1702, 1660, 1610, 1484, 1401 cm^{-1} .
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.54-2.25 (10H, m), 2.40 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.69-2.86 (2H, m), 3.40-3.56 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.32 (2H, s), 4.37 (2H, t, J=5.4 Hz), 5.53 (1H, s), 7.19-7.41 (12H, m), 7.68 (1H, dt, J=1.8, 7.4 Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.8, 7.4 Hz).

【0417】実施例13-4

5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシアセトアミド 塩酸塩
 3-[2-(2-シアノメトキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (13 g, 2.0 mmol)、水酸化カリウム (0.30 g) 及びエタノール (30 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷後、反応混合物に濃塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶液を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) で溶出して、題記化合物の遊離塩 (0.53 g, 45 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 3332, 3278, 1700, 1652, 1608, 1484, 1455, 1423, 1402 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.56-2.04 (8H, m), 2.11-2.31 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.69-2.90 (2H, m), 3.42-3.61 (1H, m), 3.82 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.94 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.38 (2H, t, J=5.2 Hz), 5.53 (1H, s), 5.91 (1H, br), 6.87 (1H, br), 7.16-7.41 (12H, m), 7.68 (1H, dt, J=7.9, 1.6 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz).

本品をメタノール (8 mL) に溶解し、4 N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加えた後、濃縮することにより題記化合物 (0.35 g, 28 %) を無定形品として得た。

元素分析値: C₃₅H₄₄N₄O₂ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 64.80; H, 6.72; N, 8.89

実測値 (%): C, 64.63; H, 6.60; N, 8.84

【0418】実施例13-5

5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]吉草酸エチル塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例209で得られた5-[1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]吉草酸エチル (2.33 g, 5.40 mmol) から題記化合物の遊離塩 (3.10 g, 93 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2944, 2867, 2811, 2774, 1732, 1698, 1653, 1570 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.52-1.95 (12H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.32-2.39 (4H, m),

2.68-2.79 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 4.00-4.18 (6H, m), 5.52 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.21-7.38 (10H, m, ArH), 7.70 (1H, d, J=5.4 Hz).

本品 (0.56 g) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.30 mL) を加え濃縮した。残渣を五酸化チタンの存在下、50°Cで乾燥して題記化合物 (0.45 g, 75 %) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 3061, 3029, 2951, 2870, 2480, 1730, 1698, 1653, 1568 cm^{-1} .

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.16 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.40-2.21 (12H, m), 2.31 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.70-3.74 (7H, m), 3.86-3.93 (2H, m), 3.98-4.09 (4H, m), 5.67 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.21-7.41 (11H, m), 8.18 (1H, d, J=5.4 Hz).

元素分析値: C₃₅H₄₄N₄O₂ S HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 63.38; H, 6.84; N, 6.34

実測値 (%): C, 63.75; H, 6.83; N, 6.51

【0419】実施例13-6

5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]吉草酸塩酸塩

実施例13-5で得られた5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]吉草酸エチル (2.54 g, 4.11 mmol)、2N 水酸化ナトリウム (4.0 mL)、テトラヒドロフラン (6.0 mL) およびエタノール (6.0 mL) の混合物を室温で6時間かきませ、2N 塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO_4) した後濃縮した。残渣をエチルエーテルで処理することにより題記化合物 (2.27 g, 86 %) を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2955, 2874, 2604, 2537, 1720, 1698, 1649, 1568 cm^{-1} .

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45-2.35 (14H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.41 (11H, m), 8.17 (1H, d, J=5.2 Hz).

元素分析値: C₃₅H₄₄N₄O₂ S HCl H₂Oとして

計算値 (%): C, 61.52; H, 6.57; N, 6.52

実測値 (%): C, 61.60; H, 6.39; N, 6.38

【0420】実施例13-7

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]イソ酢酸エチル塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例210で得られた5-[1-(4-プロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ビリミジン-3-イル]イソ酢酸エチル (1.08 g, 2.59 mmol) から題記化合物の遊離塩 (1.28 g, 82 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1740, 1701, 1659, 1574 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.95 (8H, m), 1.83 (6H, s), 2.04-2.16 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.68-2.78 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.52 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.21-7.37 (1OH, m, ArH), 7.67 (1H, d, J=5.2 Hz).

本品(1.06 g)を酢酸エチル(5.0 mL)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.50 mL)を加え濃縮した。残渣を五酸化リンの存在下、50°Cで乾燥して題記化合物(1.03 g, 89 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 2984, 2938, 2500, 1738, 1698, 1655, 1574 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.70 (6H, s), 1.55-2.20 (8H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 3.95-4.11 (4H, m), 5.67 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.20-7.41 (11H, m), 8.17 (1H, d, J=5.2 Hz).

元素分析値: C₁₈H₂₄N₂O₅ S HCl H₂Oとして

計算値 (%): C, 62.04; H, 6.74; N, 6.38

実測値 (%): C, 61.76; H, 6.53; N, 6.26

【0421】実験例 1

モルモットにおけるヒスタミン惹起皮膚血管透過性亢進

ヒスタミン惹起皮膚血管透過性に対する被検体的作用

実験例化合物	ヒスタミン惹起皮膚血管透過性亢進抑制率(%) 3mg/kg経口投与
2	88
8	92
1 2	80
1 7	91
2 7	94
3 0	88
3 3	88
3 5	87
4 0	90
5 2	88
5 3	90
6 0	93
9 3	84
9 4	83
9 5	85
1 2 0	86
1 2 4	90
1 2 5	81

【0423】実験例 2

1) モルモット好酸球の調製

ハートレー系雄性モルモットに馬血清 (Bio-Whittaker, Inc.) 2mLを週1回3週間連続に腹腔内投与した。最終投与48時間後に生理食塩液 75mLを腹腔内に注入した後、

反応に対する作用

雄性 (ハートレー) Hartley系モルモット (体重約500g) を使用した。エチルエーテル麻酔下に背部体毛を電気バリカンを用いて剃った後、2.5%ポンタミンスカイブルー液 1mLを静脈内投与し、直ちに背部左右二カ所の皮内に 3x3mmのヒスタミン液 0.1mLをそれぞれ投与した。30分後に動物を頭部殴打により気絶させた後、頭部を切開し放血により屠殺した。背部の皮を剥ぎそれぞれのブルースポットの長径および短径 (mm) を測定しその積を求め、積の平均値を血管透過性指数とした。薬物はいずれも 5% アラビアゴム液に懸滴し、ヒスタミン投与時間前に 0.2mL/100g体重の容量で経口投与した。また、対照群の動物には同容量の 5% アラビアゴム液を投与した。被検体の本反応に対する抑制率を [数1] に従い算出した。

【数1】ヒスタミン惹起皮膚血管透過性亢進抑制率 (%) = 100 × [(1-被検物投与時の血管透過性指数/对照群の血管透過性指数)]

結果を [表1] に示す。

【0422】

【表1】

その即時液を 400×gで5分間遠心した。その沈渣を Percoll 漂 (比重d=1.07) 5mLに懸滴し、Percoll比重不連続層 (比重d=1.112, 5mL; d=1.095, 10mL; d=1.090, 10mL; d=1.085, 5mL) に重層し、1000×gで25分間 (20°C) 遠心した。比重d=1.112およびd=1.095の界面にできた細胞層を分取

した。分取した細胞沈渣に混入する赤血球は低張処理（水に30分間懸濁）により除去した。10mM Hepes（同仁化学）を含むHanks液（Hanks-Hepes）にて3回洗浄し、2%ヒト血清アルブミン（和光純薬またはシグマ）を含むHanks-Hepes液（Hanks-Hepes-HSA）に懸濁し、 5.56×10^6 cells/mlに調製した。なお、好酸球の純度は90%であり、そのバイアビリティ（viability）は98%以上であった。

【0424】2) 化学遊走反応抑制測定法

下室の24穴培養皿にHanks-Hepes-HSA液に懸濁したLTB₄（終濃度 10^{-8} M Cascade Biochemical Ltd.）600μlを入れ、炭酸ガスインキュベーターで37°C、30分間保温し

た。また、該24穴培養皿に、上室となるChemotaxicell（Polycarbonate membrane, pore size 3μm, 厚さ10μm）を装着した後に、37°C、15分間恒温槽でインキュベーションした好酸球浮遊液 200μl (5×10^6 cells/ml) を上室に添加した。炭酸ガスインキュベーターで2時間反応後、Chemotaxicellを除去し、下室内液に 2% (W/V) EDTA生理食塩水溶液 60μlを添加した。氷冷した後、下室内液中に遊走した細胞数を血球計算機（Coulter Counter（商品名））にて計測した。なお、薬物は、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、終濃度 10^{-5} Mとなるように下室と上室の両方に添加した。

【表2】

薬物添加時の遊走細胞数

$$\text{化学遊走反応抑制率} = \frac{(1 - \text{薬物非添加時の遊走細胞数})}{\text{薬物非添加時の遊走細胞数}} \times 100$$

被検体（ 1×10^{-8} M濃度）のLTB₄による化学遊走反応に対する抑制率を求めた。結果を【表2】に示す。

【0425】

【表2】

エルモット肝臓における LTB₄ 非酵化物遊走反応に対する作用

実施例化合物	抑制率 (%)
2	91
6	67
1 0	50
1 2	65
1 3	65
2 2	72
2 6	50
2 7	52
3 0	77
3 3	54
4 6	52
5 5	64
5 6	73
5 8	84
6 0	65
6 9	95
8 6	65
9 3	62
9 8	50
9 7	62
1 0 1	50
1 0 9	55
1 1 0	122
1 1 1	80
1 1 4	64
1 1 5	56
1 1 6	52

【0426】

製剤例1

(1) 実施例2の化合物	10.0mg
(2) 乳糖	6.0.0mg
(3) コーンスターチ	3.5.0mg
(4) ゼラチン	3.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg

実施例2で得られた化合物10.0mgと乳糖6.0.0mgおよびコーンスターーチ3.5.0mgの混合物を10%ゼラチント水溶液0.03ml(ゼラチントとして3.0mg)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40°Cで乾燥し再び篩過した。かくして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し、圧縮した。得られた中心鍵を、蔗糖、二酰化タチン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コートイングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

製剤例5

(1) 実施例2の化合物	10.0mg
(2) 乳糖	7.0.0mg
(3) コーンスターチ	5.0.0mg
(4) 可溶性デンブン	7.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

実施例2で得られた化合物10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgを可溶性デンブンの水溶液0.07ml(可溶性デンブンとして7.0mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖7.0mgおよびコーンスターーチ5.0.0mgと混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

【0429】 製剤例6

実施例6で得られた化合物を用いて、製剤例5と同様にして錠剤を得た。

製剤例9

(1) 実施例2の化合物	5.0mg
(2) 食塩	2.0.0mg
(3) 蒸留水	全量2mlとする

実施例2で得られた化合物5.0mgおよび食塩2.0.0mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量2.0mlとした。溶液をろ過し、無菌条件下に2mlのアンプルに充填した。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得た。

【0431】 製剤例10

実施例6で得られた化合物を用いて、製剤例9と同様にして錠剤を得た。

製剤例11

実施例12で得られた化合物を用いて、製剤例9と同様にして錠剤を得た。

【0427】 製剤例2

実施例6で得られた化合物を用いて、製剤例1と同様にしてコート錠を得た。

製剤例3

実施例12で得られた化合物を用いて、製剤例1と同様にしてコート錠を得た。

製剤例4

実施例12で得られた化合物を用いて、製剤例1と同様にしてコート錠を得た。

【0428】

(1) 実施例2の化合物	10.0mg
(2) 乳糖	7.0.0mg
(3) コーンスターチ	5.0.0mg
(4) 可溶性デンブン	7.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

製剤例7

実施例12で得られた化合物を用いて、製剤例5と同様にして錠剤を得た。

製剤例8

実施例12で得られた化合物を用いて、製剤例5と同様にして錠剤を得た。

【0430】

(1) 実施例2の化合物	5.0mg
(2) 食塩	2.0.0mg
(3) 蒸留水	全量2mlとする

製剤例12

実施例12で得られた化合物を用いて、製剤例9と同様にして錠剤を得た。

【0432】

【発明の効果】本件化合物(1)またはその塩は、優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、好酸球化学遊走抑制作用などを有し、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、荨麻疹などの予防・治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	F I
A 61 K 31/505	A D A	A 61 K 31/505
	A E D	A D A

	A E M		A E M
C 0 7 D 471/04	1 1 8	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
487/04	1 4 8	487/04	1 4 8
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 Z